

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1937-1938. — N° 87

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
THÉRAPEUTIQUE AMBULATOIRE DE LA BLENNORRAGIE
PAR LES COMPOSÉS DU TYPE SULFANILAMIDE

ET SON RETENTISSEMENT BIOLOGIQUE (Cyanose, Capacité totale en CO^2)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 25 juillet 1938

PAR

Pierre-Paul-Louis-Lucien DESTOMBES

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à ROUBAIX (Nord), le 10 août 1912

Examineurs de la Thèse	{	MM. DUVERGEY, professeur	Président.
		PETGES, professeur	Juges.
		WANGERMEZ, professeur	
		FONTAN, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1938



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1937-1938. — N° 87

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
THÉRAPEUTIQUE AMBULATOIRE DE LA BLENNORRAGIE
PAR LES COMPOSÉS DU TYPE SULFANILAMIDE
ET SON RETENTISSEMENT BIOLOGIQUE (Cyanose, Capacité totale en CO^2)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 25 juillet 1938

PAR

Pierre-Paul-Louis-Lucien DESTOMBES

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à ROUBAIX (Nord), le 10 août 1912

Examineurs de la Thèse	{	MM. DUVERGEY, professeur	Président.
		PETGES, professeur	Juges.
		WANGERMEZ, professeur	
		FONTAN, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6. Place Saint-Christoly

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT,
CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS :

MM.	MM.
Clinique médicale MAURIAC.	Zoologie et parasitologie MANDOUL.
id. DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale AUBERTIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique GUYOT.	Clinique ophtalmologique TEULIÈRES
Clinique chirurgicale PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants CRUCHET.
Clinique d'accouchements ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale MACHEBOEUF.
Anatomie pathol. et microscopie clinique DAMADE.	Physique médicale et pharmaceutique WANGERMEZ.
Anatomie VILLEMIN	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques BONNIN.
Anatomie générale et histologie G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques PETGES.
Hygiène LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires DUVERGEY
Médecine légale et déontologie LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic. RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie PORTMANN.
Chimie CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée LABAT.
Botanique et matière médicale GOISE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie CREYX.
Pharmacie VITTE.	Clinique odonto-stomatologique DUBECQ.
Physiologie FABRE.	

MM. LACOSTÉ (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie
et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.
Anatomie LEIDEN. DUFOUR.	Chirurgie générale LOUBAT.
id. N.	id. MASSÉ.
Physiologie N.	id. DARGET.
Médecine générale PIÉCHAUD.	id. N.
id. DELMAS-MARSALET.	Obstétrique RIVIÈRE.
id. DE GRAILLY.	Ophtalmologie BEAUVIEUX.
id. FONTAN.	Oto-rhino-laryngologie DESPONS.
id. BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie JOULIA.
id. DERVILLÉE.	Physique médicale N.
id. N.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie N.
Chirurgie générale CHARRIER.	

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.	MM.
Anatomie J. BEAUVIEUX.	Physique médicale et pharmaceut. que AURIC.
Physiologie PETITEAU.	Médecine légale DERVILLÉE.
Médecine opératoire JEANNENEY.	Urologie DARGET.
Accouchements RIVIÈRE.	Botanique GIRARD.
Pathologie médicale DELMAS-MARSALET.	Bactériologie MOUREAU
Puériculture FAUGÈRE.	Législation pharmaceutique POPLAWSKI.
Pharmacie galénique MESNARD.	Chimie minérale CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie R. SIGALAS.	

Ophtalmologie MM. CABANNES (en congé).
Or-hopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont
présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni
approbation ni improbation

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

A MA FIANCÉE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR BLANCHOT

Chirurgien des Hôpitaux,

Qui nous suggéra le sujet de notre travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUÉRIN

Ancien chef de clinique urologique.

Qui nous guida dans son élaboration.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SERVANTIE

Docteur en médecine,

Docteur en pharmacie,

Chef adjoint du Laboratoire de biologie de l'Hôpital Saint-André,

Croix de guerre.

Qui nous montra les beautés de la biologie. Nous regrettons de ne pas l'avoir connu dès le début de nos études médicales.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL CAZAMIAN

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Officier du Mérite maritime,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR WANGERMEZ

*Professeur de Physique médicale et pharmaceutique,
Radiologiste des Hôpitaux,
Chef adjoint du Service de radiothérapie et de curiethérapie
au Centre anticancéreux.*

Nous lui gardons une grande reconnaissance.

A MES JUGES

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DUVERGEY

*Professeur de clinique des maladies des voies urinaires,
Chirurgien des hôpitaux,
Correspondant national de l'Académie de chirurgie,
Membre titulaire de la Société française d'Urologie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

Nous le remercions du grand honneur
qu'il nous a fait en acceptant de prési-
der cette thèse.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
THERAPEUTIQUE AMBULATOIRE DE LA BLENNORRAGIE
PAR LES COMPOSÉS DU TYPE SULFANILAMIDE
ET SON RETENTISSEMENT BIOLOGIQUE (Cyanose, Capacité totale en CO²)

INTRODUCTION

Nous entendîmes un jour, à l'hôpital, M. le docteur Blanchot parler de l'activité de chimiothérapies nouvelles. Celles-ci se montraient très efficaces dans les maladies bactériennes et le streptocoque apparaissait déjà vaincu. Les recherches dans la blennorragie étaient en cours, et les premiers résultats semblaient très encourageants. Nous en parlâmes à M. le professeur Duvergey, qui voulut bien accepter de présider une thèse sur ces nouvelles méthodes de traitement. M. le docteur Guérin nous accueillit très aimablement au dispensaire, et nous nous mîmes au travail. Rapidement, le sujet s'élargit beaucoup. Nous avions entre les mains une arme puissante, mais dont les propriétés toxiques voisinaient parfois la dose thérapeutique : ses caractères pharmacologiques et biologiques n'étaient pas assez bien connus. La littérature nous mit au courant d'accidents graves et en même temps des recherches de laboratoire qui s'effectuaient partout. M. le docteur Servantie, au laboratoire de biologie de l'hôpital Saint-André, voulut bien s'intéresser

avec nous à cette question; dans un champ de recherches qui se montrait immense, il nous conseilla de nous limiter. Le problème des modifications de la réserve alcaline sous l'influence de la chimiothérapie, chez les malades couchés, n'était encore qu'effleuré; chez les malades menant une vie normale, il était entièrement neuf.

L'asthénie de nos malades, sous l'influence du travail, se doubla d'une réalité biologique : l'abaissement de la réserve alcaline.

Un autre problème important était celui de la pathogénie de la cyanose. Nous avons pu faire l'exposé actuel de la question, tout en réservant une conclusion définitive.

Revenu d'une opinion trop enthousiaste et par suite exagérée, nous serons heureux si ces quelques recherches permettent de mettre au point des corps blancs... ou colorés, dont l'usage thérapeutique aboutira à la guérison de cette plaie sociale : la blennorragie. Puissent les créateurs de ces corps nouveaux ne pas oublier que le grand dogme médical est « *Primum non nocere* », et que le lancement dans le public doit être précédé d'une étude poussée dans le silence de l'expérimentation.

MM. les professeurs Duvergey et Petges nous ont très aimablement fourni quelques-uns des résultats qu'ils ont obtenus par l'emploi de la sulfanilamide. M. le professeur agrégé Darget nous a communiqué son impression générale, ainsi que MM. les docteurs Oraison et Blanchot. Que ces maîtres trouvent ici nos remerciements pour ces documents qui donnent du poids à notre travail.

M. le docteur Guérin nous a guidé dans notre expérimentation clinique avec toute sa compétence et une amabilité constante. Nous voudrions lui exprimer mieux tout ce que nous lui devons et tout ce que nous ressentons pour lui.

Nous savons apprécier l'honneur que nous a fait M. le docteur Servantie en acceptant de s'intéresser à notre travail. Grâce à lui tout devient clair, et le sujet prend toute son ampleur. Il connaît tous les travaux dès leur parution, et

presque aucune langue ne l'effraie : son expérience lui permet d'en juger immédiatement la valeur. Il nous a communiqué sa flamme. Nous ne l'oublierons jamais.

La sœur du laboratoire de biologie de l'Hôpital Saint-André a facilité nos recherches avec un dévouement et une complaisance inlassables. Des remerciements sont insuffisants pour lui exprimer notre reconnaissance.

Notre travail a été très facilité par les services que le personnel du dispensaire nous a rendus. Nous l'en remercions très sincèrement.

HISTORIQUE ET GENERALITES

La chimiothérapie des maladies bactériennes est restée longtemps très en retard sur celle des maladies parasitaires. Dès 1904, en effet, Erlich fit, dans les trypanosomiasés, ses premières études sur l'activité des matières colorantes. Et, rapidement, ce furent les succès par les chimiothérapies arsenicales, stibiées, bismuthiques, mercurielles, les antipaludiques de synthèse, etc.

Mais il faut attendre 1932 pour voir Mietzsch et Klarer réaliser la synthèse de nouvelles matières colorantes : le streptozon S 5, le prontosil (flavum), puis le prontosil soluble, actives, elles, sur des bactéries.

Les premiers essais expérimentaux furent effectués en février 1905 par un médecin allemand, Gérard Domagk, pour le traitement des streptococcies de la souris avec le sulfamido-chrysoïdine : prontosil ou rubiazol. Ces corps colorés, actifs, mais toxiques, furent modifiés en France par Gley et Girard, qui, par carboxylation, aboutirent au rubiazol actuel (rubiazol-III) en 1936.

Mais, en juin 1935, Levaditi et Vaisman reprennent les expériences de Domagk sur le sulfamido-chrysoïdine; Nitti et Bovet continuent le mois suivant et, en novembre 1935, M. et Mme Tréfoüel, Nitti et Bovet, sont amenés à supposer que, contrairement à l'opinion jusque-là admise, ce n'est pas la fonction azoïque qui est active dans le traitement des streptococcies expérimentales, mais bien le noyau para-aminobenzènesulfamide, provenant de la réduction du prontosil dans l'organisme. Les expériences se succédèrent à un rythme accéléré. Ce furent d'abord les expérimentations sur les infections à streptocoques de la souris, où le produit se

montre actif (Tréfouel, Nitti et Bovet). Les expériences s'appliquèrent ensuite au méningocoque, au pneumocoque, au staphylocoque, au streptocoque, aux bacilles typhiques et aux pasteurella, au gonocoque, et les résultats, dans l'ensemble, furent déclarés bons. En clinique, la sulfanilamide a apporté une amélioration considérable dans le pronostic des infections streptococciques et surtout dans l'érysipèle. Les résultats ont été excellents dans les méningites cérébro-spinales du nourrisson et le 1162 F semble avoir une action très nette sur le méningocoque.

Les premiers essais de la sulfanilamide dans le traitement de la blennorrhagie sont dus aux Américains, qui annoncèrent aussitôt des résultats sensationnels. Dees et Colston indiquent 44 guérisons sur 47 cas traités par la sulfanilamide employée seule en treize jours; Reuter, 37 guérisons sur 40 cas aigus et 53 guérisons sur 60 cas chroniques ! Ce fut une révélation, et partout on employa la sulfanilamide dans la blennorrhagie : en France, en Angleterre, en Allemagne, au Canada, en Belgique; mais déjà on parlait de phénomènes d'intolérance, de nombreux incidents et de quelques accidents. Tous les auteurs observaient des troubles allant d'une simple sensation de fatigue aux cas de mort, rares cependant (agranulocytose, etc., en passant par des paralysies parfois tenaces). Ces constatations vinrent modérer singulièrement l'enthousiasme des médecins. Ils estimaient que la bénignité d'une blennorrhagie ne valait pas le risque de graves accidents dus à l'agent thérapeutique. L'on se préoccupa alors d'utiliser des corps moins toxiques et aussi actifs, et l'on pensa à la di-(p.acétylaminophényl)sulfone ou 1399 F préparée dès le mois de juin 1937 dans les laboratoires du docteur Fourneau. M. et Mme Tréfouel, Nitti et Bovet présentèrent ce corps à l'Académie des sciences, et il fut expérimenté pour la première fois au point de vue clinique par MM. Heitz-Boyer, Nitti et Tréfouel, qui indiquèrent leurs résultats en novembre 1937, et peu après par MM. Palazzoli et Bovet, en janvier 1938. Mais, déjà, la prudence a agi, et ces auteurs

préconisent l'emploi du 1399 F associé aux méthodes de traitement classique.

D'autres corps blancs sont alors préconisés; ce sont successivement le DB 90 Bayer (ulirone), le 62 G, le benzylamino-phénylsulfamide (septazine) et son proche parent, la soluseptazine. Leur activité se révèle très inférieure à celle des deux corps blancs précédents, le 1162 F et le 1399 F.

De janvier 1938 à l'époque actuelle, l'on se préoccupa plus sérieusement de ces armes à double tranchant, de leurs propriétés physiques, chimiques et pharmacologiques, de leur diffusion dans l'organisme, de leur élimination. Après Bouchard et Lavenant, Barbellion et Garibaldi étudient les modifications apportées au fonctionnement rénal et les variations des éléments figurés du sang par les 1162 F; ils constatent une augmentation de la constante d'Ambard et une diminution de l'élimination de la phénolsulfonephtaléine.

Southworth, en février 1937, avait fait une étude sur le CO_2 total des malades traités par la sulfanilamide (prontylin). Il avait remarqué, chez deux de ses malades, des signes cliniques d'acidose; il fit une expérimentation sur 15 autres malades et, chaque fois, constata un abaissement du CO_2 plasmatique.

Au mois de mars 1938, nous avons publié, avec MM. Guérin et Servantie, une première statistique. Nous avons suivi chez nos blennorragiques les variations de la capacité totale en CO_2 , et elles se montrèrent, chaque fois, en rapport, moins avec les doses ingérées (3 g. par jour) qu'avec le travail fourni en même temps par le malade. Chez ceux qui restaient couchés ou ne travaillaient pas, on n'observait pas de modifications appréciables de la réserve alcaline.

Depuis, tous les médecins apportent leur contribution à l'étude de cette chimiothérapie, et les documents, tous les jours, s'amoncellent. Nous ne saurions, dans notre travail, résumer tous les travaux déjà publiés sur la question. Le chapitre des accidents et incidents, si important à connaître pour pouvoir manier les dérivés organiques soufrés, en toute

sécurité, a déjà été traité à deux reprises différentes, par MM. Martin et Delaunay. Nous renvoyons donc le lecteur à l'excellente monographie que les *Annales médico-chirurgicales* ont réservé à cette nouvelle thérapeutique, et aussi au *Journal médical français*.

Les résultats de cette chimiothérapie dans le traitement de la blennorrhagie sont encore contradictoires, mais il semble que, déjà, après l'enthousiasme de la découverte, la sagesse et l'esprit clinique viennent commander la prudence dans l'emploi de ces corps qui, très actifs, n'en ont pas moins une certaine action toxique. La Société d'urologie a d'ailleurs récemment émis le vœu que ces corps soient placés au tableau A ou C. Le temps finira par trancher la question, et une longue expérience est indispensable. Chacun y apporte son tribut.

Aussi, nous avons limité notre travail à l'étude de trois points particuliers :

1° Le traitement de la blennorrhagie doit être essentiellement ambulatoire. La chimiothérapie permet-elle de réaliser cette condition ?

2° L'étude de la cyanose.

3° Les modifications de la capacité totale en CO_2 sous l'influence combinée de la sulfanilamide et du travail.

PREMIÈRE PARTIE

RECHERCHES CLINIQUES

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATIONS

C'est au dispensaire de prophylaxie des maladies vénériennes (Service de M. le professeur Petges) que nous avons examiné nos malades. Du mois de novembre 1937 au mois de juin 1938, sous la direction de M. le docteur P. Guérin, chargé de la consultation de blennorragie du mardi au Dispensaire prophylactique des maladies vénériennes, cours d'Albret, nous avons essayé l'action des corps blancs (sulfanilamide et dérivés) dans le traitement ambulatoire de la blennorragie aiguë et chronique.

Dans les deux formes de cette maladie, certains malades ont été soumis d'emblée à l'administration du 1162 F seul, d'autres à ce traitement associé aux grands lavages. Souvent, la chimiothérapie n'a été instituée qu'après un traitement préalable par les lavages.

Les malades étaient régulièrement suivis par des analyses de sang et d'urine.

Sur 33 cas de blennorragie aiguë, 14 ont été traités seulement par le 1162 F⁽¹⁾ et 21 par un traitement mixte (1162 F + lavages).

(1) Nous avons surtout employé le 1162 F sous forme de comprimés dosés à 0,50 (septoplix). Parfois en comprimés à 0,30 (lysococcine).

Sur 49 cas de blennorrhagie subaigus ou chroniques, 7 ont reçu du 1162 F employé seul et 12 un traitement mixte (sulfanilamide + lavages, instillations, massages, dilatations).

Les doses moyennes de sulfanilamide employées étaient de 3 grammes par jour. Le sujet en prenait 20 grammes avec un repos de 3 ou 4 jours après absorption de 40 grammes. Plus rarement, et nous l'avons spécifié pour chaque observation, le malade prenait une dose de 2 g. 40 répartie sur vingt-quatre heures (nuit et jour) et une dose totale de 20 ou 30 grammes suivant les cas.

Enfin, nous rapportons 8 cas de malades traités par le 1399 F (1).

A. — *Blennorrhagie aiguë.*

1° 1162 F employé seul :

Obs. 1. — Gim...

Le 28 décembre : blennorrhagie aiguë depuis vingt-quatre heures; après prise de sang, on commence le 1162 F : 3 grammes par jour. Le 30, quelques filaments. Prise de sang. Le 3 janvier, urine très claire, quelques filaments, prise de sang. Le 11 janvier, le malade a absorbé 20 grammes de 1162 F, prise de sang, et on constate un écoulement important à gonocoques. La guérison par les lavages est obtenue le 8 février. Ce malade était au demi-repos et n'a pas été fatigué.

Obs. 2. — Pré...

Blennorrhagie aiguë avec orchite gauche d'emblée. Malade au lit. Du 27 décembre 1937 au 29, 2 grammes par jour de 1162 F. Prise de sang le 30. Les 31 décembre 1937, 1^{er}, 2, 3, 4 janvier 1938, successivement, 4 grammes par jour de 1162 F, que le malade supporte bien, restant au lit. Prise de sang. Il quitte l'hôpital le 7 janvier non guéri. Traité par les lavages, il ne guérit qu'un mois après.

(1) Comprimés à 0,50 (Rodilone).

Obs. 3. — Jir...

Blennorragie aiguë depuis dix jours, à nombreux gonocoques intracellulaires, prise de sang. 1162 F à partir du 11 janvier, 3 grammes par jour. Le 13, asthénie, fatigue générale, troubles gastriques, goutte au méat à nombreux gonocoques intra et extra-cellulaires. Phosphaturie massive, prise de sang. Le 15, le malade, qui a cessé le 1162 F depuis deux jours sur sa demande, est moins fatigué. Phosphaturie. Le malade reprend du 1162 F. Le 18 janvier, les filaments sont nombreux dans les urines, gonocoques, et le malade a déjà pris 20 grammes de 1162 F. On le met aux grands lavages. Le 11 février, filaments nombreux, orchite gauche. 1399 F + lavages. Le 25 février, filaments. Rubiazol + lavages. Le 22 mars, filaments, lavages + vaccins. Le 10 mai, lavages. Le malade n'est pas revu.

Obs. 4. — Rot...

Blennorragie aiguë depuis vingt et un jours. Sujet fatigué. Le 11 janvier, pus urétral à nombreux gonocoques. 1162 F à 3 grammes par jour, prise de sang. Le 13, le canal est sec, pas de filaments dans l'urine, mais le malade est très fatigué et assure avec peine son métier. Le 15, les urines sont limpides, sans filaments. Le malade a pris 10 grammes de 1162 F. Trois jours après, l'écoulement reparaît, gonocoques intra et extra-cellulaires. Le malade refuse un nouveau traitement par le 1162 F et n'est pas revu.

Obs. 5. — Bar...

Blennorragie aiguë depuis trois jours, écoulement très abondant. Le 15 mars, on le met au 1162 F : 3 grammes par jour; prise de sang. Le 22, le malade se plaint de fatigue et a dû s'étendre dans la journée. Il n'a plus qu'une goutte le matin. Prise de sang. Il a déjà pris 20 grammes de 1162 F, on continue. Le 29, toujours très fatigué, il a une goutte le matin, une phosphaturie abondante, pas de filament. Prise de sang. On arrête le 1162 F. Le 5 avril, les urines sont claires, avec quelques filaments. La fatigue a disparu. Un lavage par jour. En quinze jours, le malade est guéri.

Obs. 6. — Cha...

Nous avons essayé sur ce malade le 1162 F comme traitement abortif. Il ne présente encore qu'une brûlure à la miction depuis la veille et n'a pas d'écoulement. Le 5 avril : 1162 F, 3 grammes par jour, qu'il continue à cette dose jusqu'au 12 avril. A cette date, il a quelques filaments lourds dans l'urine. Il prend encore 10 grammes de 1162 F à 3 grammes par jour, et, le 19 avril, le malade déclare avoir une goutte matinale purulente. Il a d'assez nombreux filaments dans l'urine. On prescrit de grands lavages qu'il pratique jusqu'au 25 mai. A cette date, il n'y a rien dans l'urine, pas de traitement jusqu'au 31 mai, pas de filaments; épreuves, guérison.

Obs. 7. — Pug...

Blennorrhagie aiguë depuis trois jours. Le 10 mai, on le met au 1162 F, 3 grammes par jour, par comprimés de 0,30. Prise de sang. Le 13, les urines se sont éclaircies, mais contiennent de nombreux filaments. Prise de sang. Le malade ne peut uriner, il déclare n'avoir qu'une goutte le matin, mais il porte depuis trois jours un paraphymosis qui est alors irréductible. Hospitalisé, guérit rapidement par le repos et les lavages.

Obs. 8. — Val...

Depuis trois jours, brûlures à la miction et goutte purulente le matin. Le 10 mai, prise de sang, 3 grammes de 1162 F par comprimés de 0,30. Le malade ne travaille pas l'après-midi. Le 13 mai, ses urines contiennent de nombreux filaments. Le 17, elles sont un peu troubles, avec quelques filaments. On continue le sulfamide jusqu'au 25 mai; les urines sont très claires, sans filaments : le malade a pris 45 grammes de 1162 F. On arrête le traitement. Le 31, il nous revient ; ses urines sont purulentes. On le met aux grands lavages, qu'il continue encore le 14 juin.

Obs. 9. — Hu...

¹ Le 10 mai, blennorrhagie aiguë depuis quatre jours. Prise de sang. 1162 F, 3 grammes par jour par comprimés de 0,30. Le 12,

il a de nombreux filaments dans l'urine. Pas de fatigue. Le 17, il prend toujours du 1162 F, ses urines sont purulentes. Il présente en outre une céphalée intense, des courbatures et de l'épigastralgie marquées. Prise de sang, et l'on continue le 1162 F jusqu'au 24. Devant la pyurie et la fatigue persistantes, on le met aux grands lavages.

OBS. 10. — Ba...

Le 17 mai, blennorragie aiguë depuis trois jours. Urines purulentes, prise de sang. 1162 F, 3 grammes par jour par comprimés de 0,30. Le 19, puis le 24, les urines sont toujours aussi purulentes. Le 27, on réduit la dose 1 g. 20 par jour jusqu'au 31, toujours sans résultat. Grands lavages.

OBS. 11. — Na...

Le 18 janvier, blennorragie aiguë depuis vingt jours. Goutte le matin, urines purulentes. Cystite. On le met au 1162 F, 3 grammes par jour. Il en prend 10 grammes. L'écoulement s'arrête, mais reprend dès que le tube est fini. Il se plaint de sueurs profuses nocturnes. Le 23, on le remet au 1162 F à 3 grammes par jour pendant une semaine. Le 1^{er} février, ses urines sont purulentes et phosphaturiques. On le met aux grands lavages; le 8 février, il a quelques filaments et encore de la phosphaturie. On acidifie le malade, mais, le 13 février, ses urines sont purulentes. On continue les lavages de façons variées. Le 26 avril, guérison.

OBS. 12. — Ro...

Le 1^{er} février, blennorragie aiguë avec orchite d'emblée. Filaments nombreux dans l'urine, mais le malade n'a pas d'écoulement. Le lendemain matin, il a une petite goutte séreuse avant la miction; à la fin de celle-ci, grosse émission de pus jaunâtre. Très nombreux gonocoques intra et extra-cellulaires. Prise de sang. On le met au 1162 F : 3 grammes par jour. Le 3 février, il n'a pas de goutte le matin, mais de nombreux filaments lourds dans l'urine. Son orchite est stationnaire. Il se plaint de céphalée. Prise de sang. Le 8 février, il est très fatigué. Lombalgie intense et persistante

depuis le 5 février. Ses urines sont claires. Peu de filaments. Rien à la prostate. On le remet au 1162 F à 2 grammes par jour. Le 15, il n'a qu'un filament. Les douleurs lombaires persistent. On prescrit encore un tube de sulfamide, 2 grammes par jour. Le 22, l'orchite a régressé. Le 8 mars, les urines sont purulentes : grands lavages.

OBS. 13. — Pi...

Le 22 mars, blennorragie aiguë depuis trois jours. Pyurie et phosphaturie. Ce malade de 24 ans, qui a une cardiopathie ancienne, est mis au 1162 F : 3 grammes par jour, après prise de sang. Le 25, il se plaint de tachycardie et de grande fatigue. On diminue la dose à 2 grammes. Le 29, son écoulement est très diminué, mais non tari. Il a quelques petits filaments. Prise de sang. On continue à 2 grammes par jour. Le 5 avril, il présente une cystite. On arrête le sulfamide et on le met au traitement ordinaire par lavages. Depuis, ce malade passe par des alternatives d'améliorations et de rechutes. Le 26 avril, prostatite. Le 7 juin, ses urines sont très purulentes et tous les traitements ont été essayés.

OBS. 14. — S...

Le 18 janvier, blennorragie aiguë depuis quinze jours. Ecoulement très important. 1162 F : 3 grammes par jour. Le 25 janvier, il a pris 10 grammes. Son écoulement a beaucoup diminué. On associe les lavages au sulfamide. Le 1^{er} février, il a pris 20 grammes. Il a quelques filaments. On ne fait qu'un lavage par jour. Le 8 février, il n'a rien dans l'urine. Le 16, épreuves. Le 23, guérison.

2° 1162 F associé aux lavages :

OBS. 15. — Fo...

Blennorragie aiguë, quinze jours de grands lavages. Le 28 décembre, il a un écoulement abondant. Prise de sang. 1162 F, 3 grammes par jour. Le 30, ce malade se plaint de lassitude, de douleurs lombaires, de troubles gastriques, qui le gênent pour son travail.

On continue le 1162 F jusqu'au 5 janvier 1938. Les troubles disparaissent rapidement dès le 6. Le 11 janvier, le malade est cliniquement guéri.

OBS. 16. — La...

Le 25 janvier, blennorragie aiguë depuis dix jours. Il a fait de petits lavages à la seringue au permanganate. Pendant huit jours, on lui fait faire des grands lavages. Le 8 février, quelques filaments. On associe alors aux lavages du 1162 F, 3 grammes par jour. Il en prend 10 grammes. Le 8 février, il n'a rien dans l'urine. On arrête les grands lavages, mais on lui fait prendre encore 10 grammes de 1162 F. Le 11 février, pas de filaments, épreuves. Le 15 février, guérison.

OBS. 17. — Pa...

Le 24 décembre, blennorragie aiguë. Grands lavages. Le 4 février, il n'a qu'une goutte le matin. On le met au 1162 F à 2 g. 40 par jour (2 comprimés toutes les six heures, jour et nuit). Il prend ainsi 33 grammes. Le 19 février, paraît guéri; n'est pas revu.

OBS. 18. — Me...

Le 5 novembre 1937, blennorragie aiguë. Depuis quatre jours, traité par les grands lavages simples, puis mixtes jusqu'au 18. A cette date, il a encore de nombreux filaments. On associe le 1162 F aux lavages, 3 grammes par jour. Huit jours après : filaments rares, fatigue et troubles gastriques. On arrête les lavages et on donne encore 10 grammes de 1162 F aux mêmes doses. Le 1^{er} février, quelques filaments muqueux; arrêt de tout traitement; le 8 février, rien dans l'urine. Epreuves. Le 22, guérison.

OBS. 19. — Pa...

Le 25 janvier, blennorragie aiguë avec orchite. Repos. Lavages + 1162 F. Il en prend 20 grammes à raison de 3 grammes par jour. Le 8 février, quelques filaments, un lavage tous les deux jours. Le 18 février, paraît guéri. Non revu.

OBS. 20. — Ca...

Le 29 avril, blennorragie aiguë depuis huit jours; grands lavages pendant quinze jours, puis 1162 F, même méthode que l'observation 17, associée aux grands lavages. Le 29 mai, filaments lourds. Lavages + 1399 F, 2 grammes par jour. Le 14 juin, rien dans l'urine. Le 17, guérison.

OBS. 21. — Na...

Le 26 novembre, blennorragie aiguë de cinq jours. On le traite par les lavages, et leur arrêt, le 18 décembre, est suivi d'une rechute importante accompagnée de cystite. On lui fait prendre 10 grammes de 1162 F, 3 grammes par jour, qui le fatiguent, l'améliorent beaucoup, mais ne le guérissent pas. On reprend les lavages. La guérison n'est obtenue que le 22 mars.

OBS. 22. — Bo...

Le 19 novembre, blennorragie aiguë depuis huit jours. Grands lavages pendant dix-huit jours. Il a encore quelques filaments que l'on balaye avec le 1162 F : 20 grammes, à raison de 3 grammes par jour. Le 21 décembre, paraît guéri. Le 28, la guérison est confirmée.

OBS. 23. — Vi...

Blennorragie aiguë depuis quatre jours. Le 19 novembre, grands lavages, jusqu'au 7 décembre. On fait alors prendre du 1162 F, 20 grammes, 3 grammes par jour. Mais, le 14, il persiste des filaments lourds. Un lavage par jour pendant huit jours. Pas de filaments. On arrête le traitement local. L'écoulement reprend alors. Améliorations et aggravations alternent jusqu'à la guérison définitive que l'on constate le 15 mars.

OBS. 24. — Gr...

Le 2 novembre, blennorragie aiguë. Grands lavages qui réduisent l'écoulement à quelques gros filaments. Le 30 novembre, on y associe le 1162 F, 3 grammes par jour. Le 7 décembre, le malade revient avec quelques filaments légers, mais très fatigué. Il a pris

20 grammes du produit, le 14, les filaments ont réapparu. On reprend les lavages qui amènent la guérison le 11 janvier 1938.

OBS. 25. — Bo...

Blennorragie aiguë depuis huit jours. Le 14 décembre, on le met aux grands lavages associés au 1162 F (2 g. 40 par jour à prendre jour et nuit). Le 28 décembre, il est très amélioré. On continue le même traitement, et, le 31, il paraît guéri. Confirmation de guérison le 11 janvier 1938.

OBS. 26. — Le...

Le 11 janvier, blennorragie aiguë depuis six jours. Il a fait aussitôt de lui-même des grands lavages au permanagnate (il a déjà eu une blennorragie il y a trois ans). On fait une prise de sang et l'on associe aux lavages le 1162 F : 3 grammes par jour. Le 13 janvier, après 9 comprimés à 0,50, ses urines sont parfaitement limpides, sans filaments. Pas de goutte le matin. Prise de sang. On lui conseille de finir son tube, et le malade n'est pas revu. Il ne revient que le 17 mai, porteur d'une nouvelle blennorragie aiguë. Il avait été, dit-il, parfaitement guéri en janvier dernier et redemande du sulfamide. 10 comprimés à 0,30 par jour. On le maintient à cette dose pendant dix jours. Il est alors fatigué. Le 31 mai, ses urines sont purulentes. Il est encore en traitement par les lavages.

OBS. 27. — Co...

Le 8 avril, blennorragie aiguë de trois jours. 1162 F et grands lavages. Même méthode que l'observation 25. Le malade n'est pas revu avant le 29 avril et paraît guéri. Arrêt du traitement. Huit jours après, la guérison est confirmée.

OBS. 28. — Kl...

Le 25 mars, blennorragie aiguë depuis trois semaines. Grands lavages et 1162 F, même méthode. Le 19 avril, il persiste des filaments que l'on traite seulement par les lavages. Le 3 mai, il semble guéri. Confirmation le 10.

Obs. 29. — Ma...

Le 7 décembre 1937, blennorragie aiguë depuis huit jours. Lavages et 1162 F (même méthode). On le revoit le 21. Ses urines sont purulentes et il supporte mal le traitement : lombalgie, céphalée, asthénie. Arrêt du 1162 F. On continue les lavages. Guérison trois semaines plus tard.

Obs. 30. — La...

Blennorragie aiguë depuis quinze jours. Traité seul par du santal et des grands lavages. Le 8 février, il présente un léger écoulement. Lavages et 1162 F : 3 grammes par jour. Le 18 décembre, il a pris 40 grammes du produit et est un peu amélioré. On le met alors au 1399 F : 3 grammes par jour. Il en prend 20 grammes. Le 25 février, paraît guéri. Confirmé le 1^{er} mars.

Obs. 31. — Du...

Le 18 mars, blennorragie aiguë. Grands lavages + 1162 F (méthode obs. 25). Le 5 avril, urines purulentes : grands lavages. Le 22, pas amélioré. 1162 F, 3 grammes par jour, comprimés à 0,50 et lavages mixtes. On utilise ensuite le mercurochrome, puis la gonacrine, toujours associés aux lavages. Le 10 juin, le malade est guéri.

Obs. 32. — Mo...

Le 14 décembre, blennorragie aiguë. On le traite par des lavages variés pendant onze jours. Il a alors quelques filaments dans l'urine. On le met au 1162 F; 2 tubes de comprimés à 0,50 amènent la guérison.

Obs. 33. — Ca...

Le 26 novembre 1937, blennorragie aiguë depuis une semaine. Grands lavages. Le 17 décembre, on y associe 2 g. 40 par jour de 1162 F par comprimés de 0,30. Il prend ainsi 36 grammes. Il persiste des filaments. Lavages seuls pendant quinze jours. Le 18 janvier, on y adjoint du 1399 F : 40 grammes à raison de 3 grammes par jour. Très nette amélioration. Le 11 février, le malade est guéri.

OBS. 34. — La...

Le 8 février, blennorragie aiguë depuis quinze jours. Grands lavages et 1162 F, 3 grammes par jour en comprimés de 0,50. Après 9 comprimés, le malade voit son écoulement se tarir, et il se croit guéri pendant huit jours, et il arrête le traitement. A ce moment, une goutte apparaît au méat, et l'écoulement reprend comme au premier jour. On le met aux grands lavages pendant quinze jours, puis au 1399 F, 3 grammes par jour. Il en prend 20 grammes. Mais il a toujours des filaments; lavages. Guérison en quinze jours.

OBS. 35. — Sa...

Le 13 mai, blennorragie aiguë depuis six jours. Grands lavages et 1162 F, 3 grammes par jour. Le 24 mai, ses urines se sont éclaircies, mais il y a de gros filaments. Il a déjà pris 20 grammes de 1162 F; on fait des lavages seuls pendant trois semaines. Il y a toujours des filaments. 1162 F à nouveau, 3 grammes par jour. Guérison avec 10 grammes.

B. — *Blennorragie chronique.*

1° 1162 F employé seul :

OBS. 36. — Me...

Le 4 janvier, blennorragie chronique de deux mois et demi; l'examen bactériologique montre de nombreux gonocoques intracellulaires. Prise de sang et on le met au 1162 F par comprimés de 0,50, 3 grammes par jour. Le 7 janvier, après 12 comprimés, la goutte a disparu. Le 11, il a pris 10 grammes. Ses urines sont parfaitement limpides, sans filaments. Il a été fatigué, mais il est porteur d'ostéosarcome. Epreuves. Le 25, la guérison est complète.

OBS. 37. — Va...

Le 15 février, se présente avec une goutte depuis quatorze mois. Ses urines sont très troubles avec de nombreux filaments. Le toucher rectal est négatif. Prise de sang, et on lui donne 3 grammes

de 1162 F par jour. Il en prend 10 grammes. Le 22, il est très amélioré et n'accuse pas de fatigue. Prise de sang. Il n'a qu'un peu de mucus dans l'urine. On lui fait prendre encore 10 grammes de sulfamide aux mêmes doses, et le malade, qui a travaillé depuis le 23, nous revient le 1^{er} mars, fatigué, mais cliniquement guéri. Confirmation le 13 mars.

OBS. 38. — Ag...

Le 29 mars, blennorragie traînant depuis un mois. Ecoulement peu abondant. Prise de sang. 1162 F, 3 grammes par jour. Le 1^{er} avril, rares filaments. Pas de fatigue : le malade ne travaille pas. Prise de sang. On continue le 1162 F, même dose. Le 5 avril, les urines sont un peu troubles, avec quelques filaments. Pas de fatigue. Prise de sang. On le met alors au 1399. Il en prend 20 grammes avec un repos de trois jours après les dix premiers grammes. On le revoit le 26 avril : il a encore des filaments. C'est un réfugié espagnol, il n'est pas revu.

OBS 39. — Va...

Blennorragie depuis trois mois. Simple goutte le matin. Il prend d'abord 10 grammes de 1162 F, repos de trois jours, puis 10 grammes encore. Le 11 mars, aspect clinique de guérison.

OBS. 40. — Mo...

Blennorragie depuis deux ans; même méthode de traitement. Guérison avec 20 grammes de 1162 F.

OBS. 41. — De...

Le 29 mars, poussée aiguë d'une blennorragie datant de trois mois. Prise de sang. 1162 F, 3 grammes par jour. Le 1^{er} avril, très nombreux filaments, pas de fatigue, prise de sang. Le 5 avril, il a pris 20 grammes de 1162 F sans résultat. Lavages. Le 19 avril, amélioré; le 3 mai, guérison.

OBS. 42. — Ca...

Blennorragie depuis deux mois et demi. On lui fait prendre 30 grammes de 1162 F en dix jours. Il semble guéri. Mais se plaint

de douleurs lombaires si intenses qu'elles l'empêchent presque de marcher. Epreuves de guérison. Huit jours après, il semble encore guéri. Une semaine plus tard, des filaments réapparaissent que l'on fait disparaître définitivement par lavages et instillations en quinze jours. Les douleurs lombaires commencent seulement à s'atténuer quinze jours après l'arrêt du sulfamide.

2° 1162 F associé aux lavages.

OBS. 43. — Gu...

Blennorragie chronique depuis six mois. Nombreux filaments. On commence par huit jours de grands lavages, et, le 1^{er} février, on y associe du sulfamide, 3 grammes par jour. Il prend ainsi 10 grammes. Il en prend encore 10 autres, mais sans lavages. On a fait des prises de sang successives. Le 22 février, les épreuves montrent la guérison.

OBS. 44. — Ro...

Blennorragie datant de cinq mois. Bien traité par les grands lavages. Filaments dans les urines. On commence le 1162 F le 2 février, 3 grammes par jour pendant une semaine, malgré la fatigue du malade. Le 10 février, arrêt de tout traitement. Le 13, parfaitement guéri.

OBS. 45. — Ta...

Blennorragie depuis un an. Rechute récente. On le met au 1162 F associé aux grands lavages. Il ne prend que 10 grammes, et il est très amélioré. On complète la guérison par des lavages pendant huit jours.

OBS. 46. — Ri...

Blennorragie depuis trois mois. On associe le 1162 F (2 g. 40 jour et nuit) et les grands lavages. Il suit ce traitement pendant quinze jours; huit jours après, on constate la guérison.

OBS. 47. — Ma...

Blennorragie depuis six mois. Même méthode : guérison en quinze jours. Une légère fatigue n'a pas empêché le traitement.

Obs. 48. — Es...

Blennorragie datant de quatre mois. Même méthode. Guérison constatée quinze jours après.

Obs. 49. — Te...

Le 28 décembre, blennorragie datant de six mois; quinze jours de grands lavages. Nombreux filaments: prise de sang, et on adjoint du 1162 F aux lavages. Il en prend 25 grammes, qu'il termine le 3 février. Il est très amélioré, mais phosphaturie intermittente. Aspect de guérison. On pratique les épreuves. Deux mois après, sans avoir eu de rapports, il présente une humidité du canal et des filaments à gonocoque contre lesquels tous les traitements habituels sont vains. Le 21 juin, il est encore en traitement.

Obs. 50. — Sa...

Blennorragie depuis deux mois avec prostatite. Traité par des lavages. Le 7 décembre, on le met au 1162 F: 20 grammes à raison de 3 grammes par jour, qui amènent, le 14 décembre, une très forte amélioration de tous les signes. Le malade n'est pas revu jusqu'au 7 juin. Nombreux filaments. On donne du 1399 F, 3 grammes par jour, il en prend 40 grammes, et n'est pas amélioré.

Obs. 51. — Ga...

Le 23 novembre, blennorragie depuis deux mois. Grands lavages pendant quinze jours. Puis on y associe du 1162 F à 3 grammes par jour. Il en prend 20 grammes et semble guéri. Huit jours plus tard, guérison.

Obs. 52. — Tr...

Blennorragie depuis un an avec prostatite. Urine très purulente. Le 8 février, un lavage par jour + 1162 F, 3 grammes par jour. Dès le 10, les urines sont claires avec de petits filaments, mais il est très asthénisé, troubles gastriques, anorexie. Il finit ses 10 grammes, et, le lendemain, les filaments sont plus nombreux. On arrête le sulfamide. La guérison n'est obtenue que deux mois après par le traitement habituel.

OBS. 52. — Ch...

Blennorragie depuis un an et demi, avec nombreuses rechutes. Grands lavages et 1162 F, 3 grammes par jour. Il en prend 10 grammes et il est très amélioré, mais non guéri. Lavages. Instillations. Guérison, un mois après.

OBS. 54. — Da...

Le 24 mai, blennorragie depuis un an, rechute depuis quinze jours; nombreux filaments, grands lavages + 1162 F, 2 g. 40 par jour. Amélioré, quinze jours de lavages amènent la guérison.

Nous n'avons que peu d'expérience du 1399 F et n'en fournissons que 8 observations :

OBS. 1. — Il s'agit du malade n° 30 décrit plus haut. Sa blennorragie aiguë un peu améliorée par les lavages et le 1162 F fut guérie par 20 grammes de 1399 F à la dose de 3 grammes par jour.

OBS. 2. — Malade 33 : blennorragie aiguë très améliorée par les lavages et le 1162 F. Guérie par 10 grammes de 1399 F.

OBS. 3. — Malade n° 38 : blennorragie subaiguë où ni les lavages ni le sulfamide n'avaient fait disparaître les filaments. 20 grammes de 1399 F à 3 grammes par jour restent sans effet.

OBS. 4. — Malade n° 50 : rechute d'une blennorragie chronique. Sans traitement local, l'administration de 10 grammes de 1399 F a été un échec.

OBS. 5. — Malade n° 20 : blennorragie aiguë atténuée par les lavages et le 1162 F. Guérie par le 1399 F. 10 grammes à la dose de 2 grammes par jour.

OBS. 6. — Malade n° 34 : blennorragie aiguë traitée par les lavages, puis par le 1162 F sans résultat. 20 grammes de 1399 F l'améliorent sans la guérir.

OBS. 7. — So...

Blennorragie depuis dix mois, rechute depuis un mois. Le 12/4 on le met au 1399 F : 3 grammes par jour. 12 jours plus tard, le malade revient nous voir, il a pris 30 grammes du produit. Il n'a plus rien dans ses urines. On arrête le traitement. Dix jours plus tard, on constate la guérison.

OBS. 8. — La...

Orchi-épididymite depuis quinze jours. Pas d'écoulement, nombreux filaments. Le 22 mars on le met au 1399 F, 3 grammes par jour. On le revoit successivement le 25, le 29, le 1^{er} avril, le 5, le 8, le 12, le 19. Ce malade n'a jamais été fatigué. Il ne travaille que quelques jours par semaine, et ces périodes se sont toujours traduites par une phosphaturie importante, qui disparaît par le repos. D'autre part, son orchite a disparu et ses filaments aussi. Le 19, on arrête le traitement. Un mois après, la guérison se maintient. Il a pris en tout 40 grammes de 1399 F.

*
* *

La lecture des différents résultats qu'ont obtenus les médecins par ces méthodes nouvelles de traitement montre combien leur opinion est variée. Nous avons tenu cependant à refléter dans ce travail l'avis des médecins et urologues de notre ville les plus compétents en la matière.

M. le Professeur Duvergey a bien voulu nous fournir quelques-uns de ses résultats :

Toute son expérimentation a été faite avec le 1162 F par comprimés de 0,30.

1° Blennorragie aiguë.

OBS. 1. — M... (Louis), 21 ans.

Blennorragie aiguë le 4 janvier 1938. Il consulte le 7 janvier. Il présente un écoulement abondant et verdâtre à gonocoques. Il commence le traitement le 7 janvier au soir, revient le 14 guéri. L'écoulement a pratiquement disparu le 11.

OBS. 2. — L... (Paul), 19 ans.

Blennorragie aiguë le 8 février 1938. Commence le traitement le 12 février. Le 17, guérison. L'analyse avait montré des gonocoques.

OBS. 3. — V... (Pierre), 18 ans.

Blennorragie aiguë le 15 janvier 1938, gonocoques constatés. Commence le traitement le 19 janvier. Le 24, il est guéri.

OBS. 4. — A... (Gabriel), 29 ans.

Blennorragie aiguë le 25 janvier 1938. Commence le traitement le 27. Le 1^{er} février, guérison (écoulement à gonocoques).

OBS. 5. — B... (Henri), 17 ans.

Blennorragie aiguë le 24 février 1938, commence le traitement le 28 février; guérison le 4 mars (écoulement à gonocoques).

2° Blennorragie chronique.

OBS. 1. — N... (Anatole), 37 ans.

Blennorragie chronique depuis 1935, filaments, goutte le matin. Prostatite chronique; pas de rétrécissement. Traitement le 4 mars 1938. Deux périodes de traitement. Aucun résultat.

OBS. 2. — D... (Auguste), 34 ans.

Blennorragie chronique depuis 1936. Filaments nombreux. Goutte dans la journée. Staphylocoques et entérocoques. Prostatite chronique. Deux périodes de traitement à partir du 25 mars 1938 sans résultat.

OBS. 3. — F... (Philippe), 29 ans.

Blennorragie chronique depuis avril 1937. Filaments, goutte. Prostatite. Traitement le 24 mars 1938. Amélioration après deux périodes de traitement.

OBS. 4. — G... (Michel), 27 ans.

Blennorragie chronique depuis juin 1937. Filaments, goutte à staphylocoques et colibacilles. Prostatite chronique. Début du traite-

ment le 4 avril 1938. Au mois de juin 1938, il est amélioré après deux périodes de traitement.

M. le Professeur PETGES nous a autorisé, très obligeamment, à reproduire les résultats qu'il avait déjà publiés à la Société anatomo-clinique de Bordeaux le 16 mai 1938.

« Voici les résultats obtenus uniquement avec le 1162 F ou le 1399 F dans 22 cas traités à la clinique dermatologique.

De ces 22 malades, 3 sont encore en cours de traitement, 2 sont partis apparemment guéris, mais sans avoir subi une cure complète; les 17 malades restant ont vu cesser leurs écoulements; aucun incident sérieux n'a été noté.

Les auteurs attribuent leur succès et la tolérance du médicament, au repos systématiquement imposé aux malades. »

Nous reproduisons également les résultats transmis par M. le Professeur PETGES, le Docteur DEPRECQ et M. RINGENBACH à la Conférence de la chimiothérapie de la blennorrhagie à Paris, au mois de mars 1938 :

« 9 malades traités par le 1162 F :

	Lysococcine NéococcyI	Septoplix
	—	—
1 ^{er} et 2 ^e jours	4 g. 50	4 g.
3 ^e , 4 ^e , 5 ^e jours	3 g. 60	3 g.
6 ^e au 13 ^e jours	2 g. 40	2 g.

Malades alités ou gardant la chambre.

Résultats :

3 succès certains;

3 guérisons probables (absence de gonocoques dans le pus);

3 échecs (dont 1 a eu un traitement insuffisant).

Aucun n'a présenté d'accident d'intolérance. Jamais d'albumine ni de chute de la réserve alcaline, ni de diminution du taux de l'hémoglobine, des globules rouges et blancs; pas d'agranulocytose; pas de méthémoglobinémie.

Réflexion. — Les auteurs croient que la cause de la tolérance réside dans l'alitement ou le repos à la chambre imposés aux malades. Ces incidents signalés par d'autres auteurs semblent dûs à ce que les malades ne cessaient pas leurs occupations.

Depuis deux mois que la sulfamidothérapie est appliquée à Bordeaux, les auteurs n'ont reçu à leur service antivénérien que deux orché-épididymites, alors qu'auparavant ils ne recevaient guère que des blennorrhagies compliquées d'orché-épididymites.

Cette médication nouvelle semble un succès réel dans le traitement de la blennorrhagie à condition de ne pas la considérer comme une méthode anodine. Il ne faut pas que les malades puissent se procurer et employer sans surveillance médicale des médicaments aussi actifs, qui, s'ils sont hautement parasitotropes, se sont montrés, dans certaines circonstances, redoutablement organotropes. »

M. le Professeur agrégé DARGET nous a communiqué également ses résultats obtenus par l'emploi de la sulfanilamide :

« Sur 9 cas d'urétrite chronique, il a obtenu :

- 3 résultats nuls, dont 1 avec des accidents cutanés (œdème de la face et des parties découvertes);
- 3 résultats satisfaisants, mais avec accidents cutanés dans un cas et troubles lipothymiques, vertiges, dans le deuxième;
- 3 résultats excellents, dont 1 chez un malade présentant 1 prostatite ancienne grave avec menace de suppuration. Contrôles bactériologiques de confirmation.

Sur 11 cas d'urétrite aiguë :

- 6 résultats excellents avec guérisons contrôlées dans un délai de 15 à 25 jours. 1 cas présentait des douleurs articulaires vives.
- 1 résultat satisfaisant,
- 2 résultats douteux,
- 2 résultats nuls.

Ces 5 derniers malades n'ont pas été contrôlés, non revus.

Bref, 6 résultats certains sur 11 cas.

Le traitement nous a paru efficace dans une proportion importante de cas, tant chez les malades chroniques que chez les aigus.

La connaissance des accidents (cutanés, fatigue générale, vertiges, lipothymie) nous a fait automatiquement réduire les doses. Il nous a semblé que l'efficacité du médicament apparaissait aussitôt diminuée. Il paraît préférable de frapper fort et vite que d'employer des doses progressives auxquelles le malade semble moins sensible.

Si le médicament est efficace, cette efficacité se manifeste presque immédiatement.

Nous n'avons pas eu de meilleurs résultats en employant des doses moyennes et en y joignant un traitement local.

La nécessité d'employer d'emblée des doses fortes, mais certainement dangereuses, entraîne une certaine insécurité. Pourtant, l'efficacité certaine et immédiate dans certains cas autorise un essai court qu'on interrompra immédiatement en cas d'accident. »

M. le Docteur ORAISON nous a résumé sa statistique portant à ce jour sur 86 cas de blennorrhagie traités sans mise au repos complet : 32 blennorrhagies aiguës avec ou sans complication, 54 blennorrhagies chroniques datant de 5 mois à deux ans, avec ou sans prostatite ou vésiculite.

« Les diverses préparations actuellement connues peuvent agir rapidement dans la blennorrhagie aiguë quand elles sont administrées seules, mais alors elles n'agissent qu'à doses élevées, et, par conséquent, dangereuses.

Cependant, même à doses élevées, les succès sont fréquents dans la blennorrhagie aiguë. Les résultats sont bien meilleurs si l'on y associe les lavages.

Les cas qui ont résisté au traitement m'ont paru plus difficiles à guérir ensuite par les moyens habituels.

Les résultats sont infiniment supérieurs dans la blennorrhagie chronique avec ou sans complications, à la condition de toujours y associer le traitement local.

Les accidents sont très fréquents. Généralement bénins, ils acquièrent parfois une assez grande gravité.

En raison de ces accidents qui, même légers, peuvent laisser des lésions susceptibles de s'aggraver avec le temps, il est à souhaiter que la médication par les sulfamides soit surveillée de très près par le médecin lui-même, qui doit recommander un repos aussi complet que possible. Il est surtout à souhaiter que la vente de ces produits soit désormais réglementée. »

M. le Docteur BLANCHOT, chirurgien des hôpitaux, nous a longuement communiqué son impression générale; en voici l'essentiel :

Les corps blancs sont des médicaments très efficaces, mais toxiques. Ils demandent à être maniés avec prudence, et la question de posologie est très importante. Elle dépend essentiellement de l'intensité de la blennorrhagie et surtout de la résistance apparente du sujet. Si le malade peut se reposer pendant le traitement, les conditions optima sont réalisées, et l'on peut alors employer sans traitement local de fortes doses d'emblée (4 g. 50 pendant 2 jours) et aller ensuite en diminuant. Les résultats sont alors excellents, et la guérison survient en quinze à vingt jours.

La guérison est encore plus fréquente dans la blennorrhagie chronique d'emblée (80 p. 100 en 15 jours).

Dans la blennorrhagie chronique, la guérison est un peu plus longue à obtenir, mais elle survient dans 75 à 80 p. 100 des cas.

Quelle que soit la forme, les complications sont diminuées.

M. le Docteur GUÉRIN a bien voulu nous communiquer une observation d'accident survenue dans sa clientèle privée :

R..., musicien, blennorrhagie aiguë depuis 3 jours, écoulement purulent très important. On le met au 1162 F (néo-coccy), 3 grammes par jour. Après 6 grammes, le sujet est extrêmement fatigué : on réduit la dose à 2 grammes. Trois jours après les conjonctives sont jaunes, la fièvre s'installe et monte à 39°5. Le lendemain, un syndrome complet d'ictère franc apparaît, et le malade présente

une amaurose; la fièvre est à 40 degrés. On arrête le traitement. L'amaurose dure deux jours. La fièvre tombe en trois jours, l'ictère disparaît en cinq jours. La vésicule reste douloureuse. Il apparaît une éruption cutanée, siégeant à la partie antéro-externe du thorax et présentant l'aspect d'un eczéma kératinisé.

L'écoulement a beaucoup diminué; il ne persiste qu'une goutte le matin : le malade est mis aux grands lavages.

CHAPITRE II

RESULTATS THERAPEUTIQUES

Nous avons rapporté, dans le chapitre précédent, les observations de malades que nous avons pu suivre régulièrement avec M. le Docteur Guérin à la consultation d'urologie. Nous avons essayé la sulfanilamide sur des blennorragies aiguës et chroniques et, dans les deux cas, nous avons étudié l'action des corps blancs employés seuls ou associés à un traitement local; celui-ci a presque toujours consisté en grands lavages au permanganate de potasse ou à l'oxycyanure de mercure suivant la méthode de Janet.

Les doses de sulfanilamide n'ont jamais dépassé 3 grammes par jour. Une seule fois, nous avons atteint 4 grammes chez un sujet couché (obs. 2).

1° *Blennorragie aiguë.*

Un premier lot de 14 blennorragies aiguës a été traité uniquement par le 1162 F à la dose de 3 grammes par jour. L'évolution de la maladie a toujours été très modifiée par le traitement. Tant que le malade prenait de la sulfanilamide, tous les symptômes régressaient, les douleurs à la miction s'atténuaient, l'écoulement diminuait beaucoup et parfois se tarissait, les urines n'étaient plus purulentes et il n'y persistait le plus souvent que quelques filaments. Mais, 11 fois sur 14, tous les signes de blennorragie aiguë ont reparu à l'arrêt de l'administration du médicament, tantôt immédiatement, tantôt avec un retard de deux à huit jours.

Nous devons signaler que, sur ces 11 malades, 4 présentaient des complications : 2 orchio-épididymites et 2 cystites (obs. 2, 11, 12 et 13) et qu'elles ne furent pas modifiées. Bien

plus, un malade (obs. 3) présenta une orchite malgré la sulfanilamide.

Ces échecs furent traités ensuite par les lavages; 8 fois la guérison survint en un temps normal, mais 3 fois les traitements habituels restèrent longtemps inactifs (obs. 3, 11, 13). Les 3 autres malades de ce premier lot de 14, furent très améliorés par la sulfanilamide sans être complètement guéris. Mais chez eux un traitement par lavages amena alors rapidement la guérison dans un délai de huit à quinze jours (obs. 5, 7, 14).

Ainsi, sur 14 blennorragies aiguës traitées seulement par la sulfanilamide, nous n'avons obtenu que trois belles améliorations chez des malades ensuite pratiquement guéris par les lavages. Sur nos 11 échecs, les lavages ont amené 8 fois la guérison en un temps normal; 3 fois, elle a été très difficile à obtenir.

Un deuxième lot de 21 malades a été traité par la sulfanilamide associée aux grands lavages. Nous avons obtenu par cette méthode de bien meilleurs résultats que sans traitement local. Tantôt nous avons institué celui-ci pendant une, deux ou trois semaines avant de soumettre le malade à la chimiothérapie; tantôt les deux traitements étaient simultanés. La dose moyenne de sulfanilamide était de 20 grammes que le malade prenait à raison de 3 grammes par jour, avec repos de trois jours après 40 grammes; ou bien à raison de 2 g. 40 répartis sur vingt-quatre heures, sans temps de repos. Dans ces conditions, sur 21 malades, nous avons obtenu : 1 guérison très rapide en huit jours (obs. 26), 10 guérisons rapides en trois semaines ou un mois, 1 amélioration dans un premier temps, suivie par trois semaines de lavages, et guérison par un deuxième temps de sulfanilamide (obs. 35).

Malheureusement, à côté de ces beaux résultats, nous comptons 9 échecs; les malades, après une amélioration passagère simulant la guérison clinique, virent leur écoulement reparaitre. Sur 4 de ces échecs, nous avons essayé le 1399 F 3 fois avec succès, 1 fois sans résultat (obs. 20, 30, 33, 34).

Dans 5 autres, traités par les grands lavages, 3 furent guéris en un mois, mais 2 eurent une guérison très retardée (obs. 21, 23).

2° *Blennorrhagie chronique.*

Dans les blennorrhagies subaiguës et chroniques, nos résultats sont très bons. 7 malades furent traités uniquement par la sulfanilamide. L'un fut guéri en trois jours (obs. 36) : trois autres en deux semaines, en prenant 10 grammes par semaine (obs. 37, 39, 40). Deux furent améliorés mais non guéris (obs. 38, 42); le dernier, en pleine poussée aiguë au cours d'une blennorrhagie de trois mois, fut un échec complet (obs. 41).

Une autre série de blennorrhagies chroniques fut traitée par la chimiothérapie associée à un traitement local. Il s'agissait de 12 malades, dont 2 présentaient une prostatite; 6 furent guéris par un traitement préalable de quinze jours par les lavages, complété par 20 grammes de sulfanilamide; 5 ne furent qu'améliorés. Parmi ces derniers, l'un, atteint de prostatite, s'était cru guéri et n'était pas revenu faire contrôler bactériologiquement sa guérison clinique : six mois plus tard, il revenait avec un suintement et des filaments (obs. 50). Le dernier, prostatite, fut un échec (obs. 52).

Les résultats obtenus avec le 1399 F sont très encourageants. Dans la blennorrhagie aiguë (5 cas), 3 fois il guérit des malades déjà améliorés par les lavages et le 1162 F. Le quatrième malade avait une orchite, il fut guéri par 40 grammes de 1399 employé seul, le cinquième fut un échec. Dans la blennorrhagie chronique, nous avons obtenu 1 guérison et 2 échecs.

3° *Incidents : l'asthénie.*

Au cours de cette expérimentation, nous n'avons observé nous-même aucun accident grave, mais beaucoup de nos malades accusèrent pendant le traitement des troubles légers. Les plus fréquents étaient une sensation de fatigue d'inten-

sité variable, de lassitude allant parfois jusqu'à l'asthénie, la céphalée, les myalgies du mollet et parfois une lombalgie qui, chez notre malade 42, persistait quinze jours après l'arrêt du traitement. Les troubles digestifs furent toujours passagers; les plus constants étaient l'épigastralgie et la diminution de l'appétit sans qu'on puisse vraiment parler d'anorexie. Quelques-uns se plaignirent de diarrhée.

Nous avons été rapidement frappé par le fait que les malades les plus fatigués par le traitement étaient ceux qui continuaient leur travail. Il suffisait de conseiller le repos pendant quelques jours, et cela sans modifier les doses du produit, pour que le sujet voie ses troubles disparaître. Le malade 2, couché à l'hôpital, supporta 4 grammes par jour pendant cinq jours sans le moindre incident.

Ainsi, les symptômes les plus constants accusés par le malade en traitement par la sulfanilamide sont la fatigue et l'asthénie. Nous insistons sur le fait que le traitement est ambulatoire et que le malade doit pouvoir continuer à travailler dans les conditions normales. La blennorragie, en soi, ne diminue que peu les forces du sujet par ailleurs en bonnes conditions physiques. Il ne faudrait donc pas que le remède à cette blennorragie soit plus néfaste par les troubles qu'il amène que la maladie elle-même. Les doses que nous avons employées, 3 grammes par jour en moyenne, sont déjà suffisantes pour fatiguer un sujet qui travaille. La tolérance est totalement différente chez le malade au repos et, dans ce cas, il supporte sans fatigue des doses beaucoup plus élevées : King et Leslie atteignaient 6 grammes par jour chez des sujets couchés, et, en dehors de la cyanose, n'observaient aucun trouble clinique dû au médicament. Il semble donc qu'au cours du traitement le travail introduit un élément, un poids, qui fait brusquement tomber la résistance de l'organisme. On pourrait donner du phénomène, les équations suivantes :

Sujet normal + gonocoque = compensation.

Sujet normal + gonocoque + sulfanilamide = compensation.

Sujet normal + gonocoque + sulfanilamide + travail = décompensation.

Nous montrons dans la deuxième partie que ce phénomène trouve sa traduction biologique dans les variations de la capacité totale en CO_2 . On peut en donner les équations suivantes :

Sujet normal + gonocoque = R. A. normale.

Sujet normal + gonocoque + sulfanilamide = R. A. normale.

Sujet normal + gonocoque + sulfanilamide + travail = R. A. abaissée.

Le Professeur Laruelle, de Bruxelles, a donné récemment de l'asthénie une classification pathogénique. Il distingue :

1° *L'asthénie nerveuse* :

a) d'origine centrale : elle est globale : psychique, sensitive, sensorielle, motrice, et se rencontre au cours des infections neurotropes et des grandes intoxications : alcoolique, barbiturique, botulinique;

b) d'origine périphérique : les polynévrites.

2° *L'asthénie musculaire ou myasthénie*. Elle peut dépendre de différentes causes : stimulation du muscle, déviation du chimisme musculaire, insuffisance de nutrition en oxygène, troubles de l'innervation cérébro-spinale ou sympathique;

3° *L'asthénie endocrinienne*, due au mauvais fonctionnement glandulaire.

Dans quel cadre faire rentrer l'asthénie de nos malades ? On ne peut éliminer d'emblée les asthénies d'origine nerveuse et endocrinienne. Mais il nous semble bien qu'il s'agisse d'une asthénie d'origine musculaire par déviation de son chimisme normal. Des recherches en cours semblent confirmer ces vues.

Pour nous résumer, nous insisterons sur les points suivants :

La sulfanilamide, employée seule, dans la blennorragie aiguë, donne en fait des résultats sensiblement nuls. Bien plus, elle peut être dangereuse par l'apparence de guérison qu'elle donne au médecin et au malade. Celui-ci, voyant son

écoulement se tarir dès l'ingestion du produit, se croit guéri et ne revient pas voir son médecin. Lorsque l'écoulement se reproduit, il va en général en voir un autre et le premier médecin croit à la guérison de ce client fugace. Les phénomènes douloureux ayant aussi disparu, le malade n'hésite plus à se libérer d'une continence forcée, et les risques de contamination sont alors très grands pour ses compagnes.

Nous sommes sévères pour l'usage du médicament employé seul. Mais il nous a donné de nombreuses guérisons dans les cas subaigus après un traitement d'attaque par les grands lavages, et surtout d'excellents résultats dans la blennorragie chronique. Tout se passe comme s'il fallait que le gonocoque, pour être détruit par la sulfanilamide, soit déjà fragilisé : dans les cas aigus, par les lavages; dans les cas chroniques, par l'évolution même de la maladie.

En conclusion de notre étude clinique, nous confronterons nos résultats avec la donnée du problème que nous nous étions posé : le traitement de la blennorragie, pour les raisons sociale et économique, doit être essentiellement ambulatoire. La chimiothérapie avec la sulfanilamide ou ses dérivés permet-elle, à l'heure actuelle, de réaliser cette condition ?

Le traitement, nul comme méthode abortive ou précoce, est utile comme adjuvant dans la période de déclin de l'infection. La continuation du travail souhaitable en principe nous paraît un facteur déchainant vis-à-vis de l'action toxique des produits utilisés. Cette action sensibilisante nécessite, dans l'intérêt du malade, le plus de repos possible et une surveillance médicale attentive. Ces deux obligations restreignent donc l'application du traitement ambulatoire et ne nous permettent pas de conclure que la solution cherchée est enfin trouvée.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES BIOLOGIQUES

INTRODUCTION

Au début de notre travail, nous avons pensé qu'une revue générale des accidents ou incidents survenant au cours de la chimiothérapie par les dérivés organiques soufrés mériterait d'être faite en fonction des modifications biologiques survenues. La revue bibliographique a été parfaitement exposée par MM. Martin et Delaunay (*Annales médico-chirurgicales*). Nous n'aurons pas à y revenir. Certains détails complémentaires pourront être trouvés dans la thèse du Docteur Cambasédès, où cet auteur énumère l'asthénie, la cyanose des lèvres et du gland, la pâleur, l'action inhibitrice sur la spermatogénèse, les troubles digestifs, hépatiques, rénaux, nerveux, et les accidents cutanés.

Nous avons donc limité notre ambition à deux points particuliers : l'étude de la capacité totale en CO_2 dans le traitement ambulatoire et l'explication biologique de la cyanose ou des teintes cyanotiques apparues au cours du traitement. C'est par une restriction voulue que nous ne parlerons pas des autres troubles constatés. Nous avons pu ainsi porter toute notre attention seulement sur deux chapitres en essayant de les rendre aussi clairs et aussi démonstratifs que possible. Nous écarterons donc systématiquement les examens morphologiques du sang et les autres recherches pratiquées par nous puisqu'ils ne nous ont pas permis d'apporter une note différente de celle déjà publiée par d'autres auteurs.

CHAPITRE PREMIER

LA CYANOSE

La cyanose a été signalée fréquemment dans le traitement par les corps sulfamidés et leurs dérivés. Elle semble plus fréquente avec le 1399 F qu'avec le 1462 F. Nous ne l'avons pas observée chez nos malades suivis au dispensaire, mais nous en avons vu des cas dans d'autres services. Sous la direction de M. le Docteur Servantie, nous nous sommes attaché à l'étude de cette question et, dans ce but, avons expérimenté sur les animaux. Une méthode spectroscopique très sensible, que nous exposons plus loin, nous permet d'examiner soigneusement le sang de nos lapins pour y découvrir la présence de pigments anormaux.

La cyanose est une teinte rose violacé des téguments. Rarement importante et généralisée, elle est le plus souvent localisée aux muqueuses, lèvres, conjonctives, gland et à tous les points où la circulation capillaire est le plus nettement appréciable. C'est pourquoi l'examen des régions sous-unguéales est classique pour faire le diagnostic d'une cyanose légère.

Son étendue et son intensité semblent proportionnelles aux doses du produit absorbé. Avec des prises journalières de 6 grammes de sulfanilamide, King et Leslie observèrent des cyanoses généralisées. Pourtant, certains auteurs l'ont observée avec des doses minimales, et Palazzoli insiste sur ce caractère spécial.

Elle évolue en général rapidement et ne tarde pas à disparaître après la suspension du traitement.

La pathogénie de la cyanose qui apparaît dans le traitement par les corps sulfamidés et leurs dérivés soulève des

problèmes fort intéressants et a suscité des hypothèses variées.

Classiquement, la cyanose est liée, d'après les travaux de Lungsgaard, Van Slyke et Dautrebande, à une augmentation de la concentration absolue de l'hémoglobine réduite dans le sang capillaire. La teneur normale de cette hémoglobine réduite est de 5 p. 100 de l'hémoglobine totale, elle s'élève à 11,8 pour une cyanose légère, à 17 pour une modérée, à 26 pour une cyanose marquée. Mais il faut cependant environ 5 grammes d'hémoglobine réduite pour 100 cm³ de sang capillaire pour produire la cyanose, la quantité d'oxyhémoglobine aussi présente dans les capillaires ayant relativement peu d'effets. Un sujet anémique qui aurait moins de 5 grammes d'hémoglobine totale pour 100 cm³ de sang ne pourrait devenir cyanotique, puisqu'il faudrait que, dans le sang artériel et le sang veineux, toute cette hémoglobine soit à l'état d'hémoglobine réduite pour produire de la cyanose. Celle-ci est alors le signe clinique d'une « anoxye » (Duffour), c'est-à-dire d'un défaut d'oxygénation de l'hémoglobine.

1° *Sommes-nous en présence d'une cyanose anoxique ?*

Cette cyanose existe surtout chez les érythrémiqes et se voit rarement chez les anémiques. Or, la numération globulaire montre au contraire une tendance à l'abaissement du nombre des globules rouges. En faveur de cette pathogénie, Mull et Schmidt ont bien rapporté l'observation d'une malade qui fit une cyanose après avoir reçu 1 gramme de sulfanilamide la veille et 2 grammes le jour où le symptôme apparut. L'examen du sang montrait alors une chute de l'oxygène libérable caractérisée par un abaissement de la teneur en oxy-hémoglobine. Une seule observation n'est pas suffisante pour trancher la question. Bien plus, King et Leslie viennent de rapporter aux Etats-Unis 8 cas de malades, couchés, traités par de fortes doses de sulfanilamide (5 à 6 g. par jour). Ils ont tous présenté de la cyanose, parfois extrêmement

marquée, et, chez tous, les auteurs ont fait un dosage de l'oxyhémoglobine par prise de sang à l'artère humérale. En aucun cas, le rapport $\frac{\text{oxyhémoglobine}}{\text{hémoglobine}}$ ne fut assez bas pour expliquer la cyanose : les taux d'oxyhémoglobine étaient respectivement de 91 et 91,2 p. 100 chez les 2 malades les plus cyanotiques.

Pour expliquer la cyanose produite par le 4162 F et le 4399 F, on est donc obligé d'écarter la cyanose du type respiratoire par insuffisance d'oxygénation de l'hémoglobine. Une preuve expérimentale à l'appui de cette conclusion nous est fournie par l'insuccès total de l'oxygénothérapie dans cette cyanose, alors qu'elle disparaît avec la suppression du médicament.

2° Sommes-nous en présence d'une cyanose par pigments anormaux ?

La première explication de la cyanose produite par les corps sulfamidés a été trouvée en mettant en évidence dans le sang des pigments anormaux tels que la méthémoglobine et la sulfhémoglobine. M. P. Gley a élégamment montré *in vivo* et *in vitro* la synthèse de cette production. Il montra d'abord que la sulfhémoglobine n'est pas due à l'hydrogène sulfuré venant du soufre incorporé dans la molécule de la sulfanilamide, car l'aniline et ses dérivés, soufrés ou non, agissent sur le sang en donnant tantôt de la méthémoglobine, tantôt de la sulfhémoglobine.

C'est l'hydrogène sulfuré par son union avec l'hémoglobine qui provoque de la sulfhémoglobine, il doit donc y avoir dans le sang un sulfure alcalin. En effet : si on fait ingérer à un chien de la phénacétine, on obtient de la méthémoglobine. Mais, si on adjoint à la phénacétine du soufre pulvérisé (à des doses où, employé seul, il ne donnerait pas de pigments), on obtient alors de la sulfhémoglobine. Des expériences du même ordre sont faites sur le pigeon : deux heures après

l'injection du dérivé anilique, on pratique une injection de 1 centigramme de sulfure d'ammonium. On fait l'examen spectroscopique du sang, et, avec des doses croissantes de 1162 F, on obtient une bande de sulfhémoglobine de plus en plus nette. Le mécanisme de cette action est simple. L'aniline n'agit sur l'hémoglobine que par son dérivé d'oxydation : l'hydroxylamine. C'est ce corps qui amène la formation de méthémoglobine par oxydation de l'hémoglobine. S'il n'y a pas de soufre dans l'organisme, on n'obtient que de la méthémoglobine. Au contraire, si le sang contient des sulfures alcalins, on obtient alors de la sulfhémoglobine.

Ainsi, pour Gley, dès l'absorption de dérivés de l'aniline, l'hydroxylamine formée s'attaque à l'hémoglobine. S'il n'y a pas de sulfure dans le sang, il se forme de la méthémoglobine; s'il y en a, l'hydroxylamine sert de catalyseur, et on obtient de la sulfhémoglobine.

La fréquence relative de ces accidents en Grande-Bretagne s'expliquerait par la grande quantité de soufre fermentescible introduit dans leur alimentation (eggs and bacon).

Pour répéter cette expérience *in vivo*, nous avons fait prendre à 2 malades mis au traitement par la sulfanilamide 2 jaunes d'œufs dans une tasse de lait. Les prises de sang faites trois et quatre heures après l'absorption de ce breuvage contenant du soufre labile ne nous ont jamais fourni la bande de la méthémoglobine ou de la sulfhémoglobine. D'autre part, Archer et Discombe ont montré le rôle des cathartiques salins : ils favorisent la putréfaction intestinale (donc la formation d'hydrogène sulfuré) par l'état semi-fluide qu'ils maintiennent dans le côlon. L'introduction du catalyseur réalise alors la formation de sulfhémoglobine.

Posner, Guthrie et Mattice ont constaté, dans 4 observations, la présence de méthémoglobine chez des malades cyanotiques traités par la sulfanilamide. Ce pigment est très instable et disparaît très vite *in vitro*, et de même par dilution du sang. Les examens étaient donc pratiqués dans les trente secondes qui suivaient la prise. Malgré toutes les pré-

cautions utilisées, ces auteurs ne peuvent citer que ces 4 cas de méthémoglobinémie alors qu'ils ont examiné un grand nombre de malades atteints de cyanose légère et ne présentant pas de pigment anormal dans le sang, en particulier de sulfhémoglobinémie au cours du traitement par la sulfanilamide. Ils signalent en outre que cette cyanose, *non modifiée par l'oxygénothérapie*, disparaît rapidement dès que l'on supprime le médicament en cause.

TECHNIQUE DU DOCTEUR SERVANTIE.

Quand il s'agit de rechercher les dérivés anormaux de l'hémoglobine par spectroscopie, même en employant un appareillage perfectionné, comme un spectrophotomètre, avec impression photographique, un écueil se présente. Il est reconnu, en effet, qu'en diluant le sang au taux nécessaire pour l'examen, c'est-à-dire environ au 1/50, la sensibilité de la méthode est très faible, et il faut au moins 25 p. 100 de l'hémoglobine totale transformée en méthémoglobine pour déceler la bande d'absorption caractéristique de cette dernière dans le rouge du spectre. Frappés par cette difficulté, R. Fabre et S. Bazille ont montré qu'en photographiant le spectre de la méthémoglobine fluorée par adjonction de fluorure de sodium, au lieu du spectre simple de la méthémoglobine, on pouvait abaisser la limite de sensibilité à 10 p. 100 au lieu de 25 p. 100.

Ne pouvant utiliser à chaque moment un spectrophotomètre perfectionné, nous avons dû recourir, avec le Docteur Servantie (communication à la Société de pharmacie de Bordeaux, mai 1938), à une méthode plus simple et même qui, à la pratique, s'est montrée plus sensible. Le sang à examiner, rendu incoagulable par la quantité voulue d'oxalate de soude ou de potasse, est additionné d'une pointe de couteau de saponine; on agite, l'hémolyse se produit aussitôt. Au bout de quelques minutes, on ajoute un égal volume d'eau, on centrifuge, et l'examen est pratiqué dans un tube prisma-

tique tel que celui du colorimètre de Helligé. Grâce à la forme prismatique de ce tube, on peut étudier le spectre d'absorption du liquide hématique sous des épaisseurs différentes et prendre le point exact où apparaît dans le rouge, seule partie visible du spectre en raison de la concentration sanguine, une fine bande d'absorption due à la méthémoglobine ou à la sulhémoglobine. Nous avons pu, grâce à cette méthode, reproduire chez le lapin les expériences de M. M. Brooks. Celle-ci, s'appuyant sur les travaux de Wendel, a montré qu'en injectant du nitrite de soude (0,15 par kilo de poids corporel) dans la veine du lapin, on obtient en quinze minutes la transformation d'environ 15 p. 100 de l'hémoglobine totale en méthémoglobine. Nos résultats sont tout à fait démonstratifs en utilisant le dispositif que nous avons succinctement décrit, et il nous a semblé que nous pouvions déceler ainsi des doses voisines ou inférieures à 5 p. 100.

Nous avons donc entre les mains une méthode suffisamment sensible pour déterminer la présence d'un pigment anormal tel que méthémoglobine ou sulhémoglobine. Nous n'avons jamais trouvé leur bande d'absorption, même chez des malades en dehors de ceux que nous avons suivis et qui présentaient une très nette teinte violacée des lèvres (1399 F).

Malgré les recherches de Gley et Posner, il est difficile d'admettre que la présence de pigments anormaux, tels que méthémoglobine et sulhémoglobine, puisse expliquer à elle seule tous ces cas de cyanose alors que l'on ne peut mettre ces corps en évidence. Dans notre paragraphe sur la cyanose anoxique, nous avons insisté sur la quantité d'hémoglobine réduite qui doit exister pour qu'il y ait production de cyanose. Maintenant, il paraîtrait extraordinaire que l'on ne puisse pas mettre en évidence des pigments anormaux de l'hémoglobine, capables cependant de produire une cyanose si marquée. Les nombreuses publications faites sur des cas de méthémoglobinémie ou de sulhémoglobinémie ne permettent pas de rejeter l'explication de la cyanose par la présence de ces pigments, mais il semble qu'elle doit être limitée et

qu'il nous faut chercher une autre explication pouvant avoir une valeur plus générale.

3° *La cyanose peut-elle être expliquée par une maladie de lumière ?*

Nous voici donc à la recherche d'une autre cause qui puisse expliquer non seulement les teintes anormales cyanotiques constatées chez les malades traités par la sulfanilamide, mais aussi les éruptions, les œdèmes souvent signalés. Ottenberg et Fox viennent de fournir un nouvel argument qui nous paraît mériter la plus grande attention.

Ces auteurs ont constaté que le plasma des malades cyanosés pendant le traitement par la sulfanilamide paraît normal. Le sang, soit artériel, soit veineux, présente une teinte brun chocolat, et quoique un tel sang, s'il est aéré, fixe de l'oxygène en quantité normale, il ne devient pas rouge rutilant, mais demeure sombre. Ce fait amena les auteurs à rechercher dans les globules rouges un dérivé coloré de la sulfanilamide. Ils constatèrent qu'une solution de ce corps exposée *in vitro* à l'action d'un rayonnement ultra-violet prend rapidement une couleur violette. Cette teinte ne s'obtient qu'avec des dilutions très faibles de sulfanilamide de l'ordre de 1 à 15 mg. pour 100 cm³. Ces quantités correspondent justement au taux de sulfanilamide que l'on trouve dans le sang des malades. Plus la concentration augmente, plus la teinte après irradiation se modifie, et, à la dose de 80 mg. pour 100 cm³, on obtient une teinte jaune. Avec le temps, et en dehors de l'irradiation, la couleur violette s'atténue, et il persiste une teinte rose rouge de faible intensité.

Si on ajoute des globules rouges à une solution présentant la teinte violette, ils absorbent immédiatement la substance violette et présentent alors la teinte du sang des malades cyanotiques après absorption de sulfanilamide. Du plasma ajouté aux solutions violettes en fait disparaître la couleur.

Lorsque les suspensions à 2 p. 100 de globules rouges dans

une solution saline de sulfanilamide sont irradiées, elles changent de couleur, mais n'adsorbent pas la couleur violette, comme le font les globules rouges ajoutés après irradiation d'une solution de sulfanilamide. Les auteurs ajoutent qu'il est possible qu'ils soient déjà saturés par la substance colorante.

En conclusion de ces expériences *in vitro*, Ottenberg et Fox suggèrent que la lumière et son rayonnement ultra-violet pourraient être à l'origine de la cyanose des malades soumis à la sulfanilamide.

Si, avec Jausion, nous étudions la classification des maladies de lumière, en particulier les actino-dermatoses de Darier, nous trouvons quatre actions différentes de la lumière, classées en phototraumatisme, photodynamisme, phototropisme, photoanaphylaxie.

Si nous rangeons les phénomènes étudiés comme une résultante du photodynamisme, nous aurons une nouvelle classification, suivant que nous rapportons les troubles constatés à l'action *in vivo* du produit lui-même — origine exogène — ou qu'au contraire l'agent photodynamique soit produit dans l'organisme par le médicament ingéré — origine endogène.

A. — Le photocatalyseur est exogène.

Ici, nous rentrons dans la catégorie des maladies déjà signalées telles que éosinisme, chéilite du rouge, coup de lumière acridinique, mélanose de Riehl. L'action proprement dite du médicament expliquerait ces éruptions cutanées avec accidents de photo-sensibilisation (Menville, Archinard, Newmann et Scharlit, Frank, Darget), avec érythème et œdèmes. Même selon Frank, il existerait de très nombreux accidents de sensibilisation déterminés par la sulfanilamide, mais qui n'ont jamais été publiés. De même pourraient être relevables de cette étiologie les érythèmes dits du neuvième jour.

On ne peut, vu le manque d'expérimentation systématique, s'appuyer seulement sur cette explication malgré les

recherches *in vitro* d'Ottenberg et de Fox. Ces derniers mettent en relief la fixation par les globules rouges du pigment violet obtenu en traitant des quantités convenables de sulfanilamide par des rayons ultra-violet. Ce phénomène transposé *in vivo* permettrait d'expliquer la coloration cyanotique signalée pour les lèvres et pour le gland avec des doses du produit si faibles qu'une autre explication paraît invraisemblable.

B. — Le photocatalyseur est endogène.

Dans certaines affections cutanées (pellagre, hydroa-vacciniforme), on a signalé parfois l'existence de porphyrine dans le sang, les urines et les excréments. Il semble indubitable que la porphyrine a une action photo-sensibilisatrice. Dans le cas d'absence de porphyrine, on a invoqué la présence possible d'autres sensibilisants. Des animaux auxquels on a injecté de la porphyrine présentent des dermites et parfois des foyers nécrotiques si on les expose à l'action de la lumière. Meyer-Betz fit sur lui-même l'expérience suivante : une demi-heure après l'injection intraveineuse d'hématoporphyrine, il exposa son bras devant une lampe de Finsen. Sur le bras apparut une grande infiltration, de l'œdème de la peau, puis un ulcère qui guérit avec cicatrice. Deux jours plus tard, une exposition au soleil pendant dix minutes détermina un érythème et une infiltration considérable de la peau. Les effets sensibilisants de la porphyrine relèvent surtout des rayons ultra-violet, mais ils peuvent être déclenchés aussi par des rayons d'ondes plus longues et d'ondes plus courtes que les ultra-violet.

Pourquoi parlons-nous ici de la porphyrine ? Nous ne pouvions pas, en effet, laisser de côté cette explication d'abord en parlant de photo-sensibilisation, puis nous ne pouvions négliger le travail de Rimington et Hemmings.

Ces auteurs ont trouvé dans l'urine de vingt-quatre heures des malades soumis au traitement par la sulfanilamide des valeurs presque toujours élevées de porphyrine. Des expé-

riences faites chez le rat blanc ont aussi montré une augmentation urinaire et fécale de la porphyrine, et, chez eux, des phénomènes de photo-sensibilité par exposition aux rayons ultra-violet. Si on sacrifie les rats pendant le traitement avec la sulfanilamide, on constate de légères modifications histologiques du foie et des reins, mais la rate est brun noir, très engorgée, et montre des dépôts étendus d'un pigment brun verdâtre contenant beaucoup de fer et une certaine quantité de porphyrine (observée par fluorescence). Les modifications histologiques ne reviennent à la normale que vingt-huit jours après l'arrêt du traitement par la sulfanilamide. Il semblerait donc que ce produit, aux doses employées, provoquerait un certain degré de destruction des cellules sanguines. Ce fait seul n'explique pas le trouble apparu dans le métabolisme pigmentaire. Il se produirait donc (sans explication définitive) un effet profond sur le système hématopoïétique semblable en quelque sorte à l'action toxique du plomb.

D'où vient cette production anormale de porphyrine ? La porphyrine se trouve normalement dans les urines et dans les selles, il n'y a de pathologique que sa production exagérée. L'apport alimentaire semble infime. Vanotti a récemment prétendu que la porphyrine proviendrait de la matière colorante du muscle (myohématine), si voisine de l'hématine du sang. Il s'appuie sur des observations de cachexie avec diminution considérable de la masse musculaire. Le foie peut transformer la myohématine en protoporphyrine; il y aurait ensuite transformation en porphyrine du type I. Dans le traitement par la sulfanilamide, on a signalé des cas d'amaigrissement brusque (Palazzoli et Delaunay). Précédemment, nous avons, en étudiant l'asthénie de nos malades, rattaché les phénomènes observés à une déviation du chimisme musculaire.

Cette myoporphyrurie est d'ailleurs acceptée par peu d'auteurs, et l'on considère, d'une façon générale, que la porphyrine vient du sang. Nous n'exposerons pas les théories

en cours, qui sont encore en discussion. Il semble vraisemblablement que presque toutes les porphyrines sont des produits de synthèse, comme paraît le prouver la grande quantité de protoporphyrine existant dans la moelle osseuse et le foie du fœtus. Les érythroblastes de la moelle osseuse, considérablement augmentés dans la porphyrie et dans les anémies porphyriques (anémie pernicieuse, anémies toxiques : sulfonal, plomb), seraient capables de former par synthèse des porphyrines du type I.

De même, la participation du foie dans le métabolisme des corps porphyriques semble indubitable.

Si le problème de la pathologie des porphyries n'est pas encore résolu, nous voyons quand même l'intervention d'une réaction particulière de la moelle osseuse.

L'action de la sulfanilamide, comme de nombreux agents à noyau benzénique, peut aboutir à des maladies du sang, en particulier de l'agranulocytose. Est-ce que le stade de production de la porphyrine en excès ne pourrait être considéré comme la première atteinte des organes hématopoïétiques ?

Il ne nous est malheureusement pas possible d'étayer notre opinion sur une expérimentation personnelle. Aussi, nous laisserons entrouvert ce chapitre de recherches, où réside pourtant une des clefs de l'épreuve pharmacodynamique de la sulfanilamide.

*
**

Nous aboutissons, en étudiant les causes possibles de la cyanose constatée si fréquemment dans le traitement par la sulfanilamide, à une conclusion un peu différente de celle que comporte le titre de ce chapitre. Après avoir montré qu'il ne pouvait s'agir d'une cyanose anoxique, que la cyanose par pigments anormaux était trop rarement mise en évidence pour être d'une application générale, nous avons mis en relief les faits qui permettent de classer souvent cette cyanose comme une teinte cyanotique attribuable sans doute à une maladie de lumière.

Les accidents constatés relèveraient d'un photodynamisme où l'agent photocatalyseur peut être soit exogène, soit endogène. Par rapport exogène, avec Ottenberg et Fox on peut admettre que le phénomène de coloration violacée, produit *in vitro* en présence de globules rouges et de sulfanilamide, se reproduit *in vivo* dans les vaisseaux sanguins, d'où aspect violacé par exemple, des lèvres richement irriguées.

Par production endogène, nous soulignons l'importance des recherches de Rimington et Hemmings, qui, chez l'homme et chez le rat, ont signalé, concurremment avec l'hyperproduction de porphyrine après absorption de sulfanilamide, la photo-sensibilisation aux rayons ultra-violets et même, chez le rat, l'apparition d'un pigment spécial brun verdâtre.

C'est donc non seulement par action propre, mais aussi par perturbation du fonctionnement des organes hématopoïétiques, que la sulfanilamide agirait en produisant parfois des pigments anormaux (methémoglobine, sulhémoglobine), ou une transformation du métabolisme de l'hémoglobine avec porphyrinémie et porphyrinurie. Ce pigment, à son tour, peut produire des réactions cutanées sous l'action de la lumière (1).

(1) La présence de la sulfanilamide dans le revêtement cutané vient d'être démontrée par W. J. Highman (*J. Lab. Clin. Med.*, 23, 790, mai 1938), qui a pu mettre en évidence, dans la sueur, des quantités notables de sulfanilamide chez les malades traités par ce produit. Ce fait vient donc comme une référence supplémentaire à l'opinion émise ci-dessus de l'action possible de la lumière sur la peau imprégnée de sulfanilamide.

CHAPITRE II

RÉSERVE ALCALINE

Capacité totale en CO².

Il s'agit, dans ce chapitre, des modifications physico-chimiques qui se passent dans le sang d'un sujet soumis à la sulfanilamide. La plupart des auteurs qui ont traité des malades par cette méthode ont insisté sur les différences de tolérance présentées par le patient suivant qu'il était au repos complet ou, au contraire, qu'il poursuivait normalement son travail.

Nous avons cherché dans le sang une traduction des signes cliniques dans les deux conditions précédentes et l'avons trouvée dans les variations de l'équilibre acido-basique, et plus particulièrement dans l'étude de la réserve alcaline, ou mieux de la capacité totale en CO² du sang.

Le caractère principal du pH du sang est d'être d'une remarquable stabilité. Chez le sujet normal, il est de 7,35 environ. Cette fixité peut sembler paradoxale si l'on réfléchit aux acides multiples susceptibles de pénétrer dans le sang et à l'acidité ou l'alcalinité des produits sécrétés, dans le tube digestif par exemple.

Cette stabilité ionique est réalisée par un ensemble de moyens extrêmement sensibles et qui sont les tampons.

Les tampons sont des systèmes de corps qui ont pour rôle de neutraliser l'apport ionique d'un acide ou d'une base pénétrant dans le sang. Très nombreux, et souvent très complexes, ils sont constitués par des acides faibles en présence d'un de leurs sels : couple phosphate acide-phosphate neutre, couple protéine acide-protéinate et surtout acide carbonique-bicarbonate. C'est ce dernier couple qui entre constamment en jeu : par exemple, qu'un protéinate se forme en trop

grande quantité, l'acide carbonique libre du sang se fixera sur la base du protéinate pour former du bicarbonate de sodium et libérer ainsi le protide. Réciproquement, s'il se forme un excès d'acide, les bicarbonates seront décomposés, l'acide s'emparera du sodium, et l'acide carbonique libéré sera évacué par le poumon. Ainsi, l'équilibre acide-base sera toujours maintenu. C'est d'après la quantité d'acide carbonique libéré et de bicarbonate contenu dans le sang que nous aurons une idée nette de son équilibre acido-basique, et nous pourrons représenter celui-ci par le rapport :

$$\frac{\text{CO}^3\text{H}^2 \text{ acide}}{\text{CO}^3\text{HNa base}}$$

A l'état normal, il y a toujours un équilibre parfait entre ces deux termes, et les excès de l'un ou de l'autre sont immédiatement éliminés par le poumon ou par le rein.

L'acide carbonique existe en fait dans le sang sous deux formes bien déterminées : le CO^3H^2 dissous et le CO^2 lié au bicarbonate. La proportion de l'acide carbonique sous ces deux formes est très différente, et le CO^2 des bicarbonates représente la presque totalité de l'acide carbonique du sang. Il existe cependant le CO^2 dissous dans le plasma et qui correspond à environ 3 volumes de CO^2 à la pression partielle de 40 mm. de mercure.

Pour apprécier l'équilibre acide-base d'un sujet, il suffit donc de connaître un des deux termes du rapport $\frac{\text{CO}^3\text{H}^2}{\text{CO}^3\text{HNa}}$

On utilise les bicarbonates dont on apprécie la quantité en dosant le CO^2 dégagé par leur décomposition sous l'influence d'un acide fort.

TECHNIQUE. — Le sang du malade, après ponction veineuse, est recueilli dans un tube à centrifuger. Le sang doit être incoagulable, et, pour réaliser cette condition, le tube a été préalablement garni d'oxalate de potasse pulvérisé et dosé d'une façon telle qu'il n'y aura pas plus de 2 grammes p. 1.000 d'oxalate dans le mélange final. Les tubes con-

tiennent aussi une petite quantité d'huile de vaseline, dont le rôle est d'empêcher les pertes immédiates de gaz du sang. Celui-ci, dès la prise, est mis en tube sous cette couche d'huile, et on le rend incoagulable en solubilisant l'oxalate du tube, en brassant avec un petit agitateur hélicoïdal.

Le sang recueilli est centrifugé, mis à la glacière et soumis à l'analyse le plus rapidement possible.

La mesure de ce qu'en France on appelle la réserve alcaline se fait par dosage du CO_2 dégagé par la décomposition des bicarbonates du plasma. Nous avons utilisé pour le plasma la méthode gazométrique et l'appareil de Van Slyke.

Les résultats s'expriment en volumes de CO_2 total dégagé ramenés à 0° et 760 mm. de Hg pour 100 cm^3 de plasma. Normalement, les résultats oscillent entre 55 et 65 volumes, ce qui signifie que le volume de CO_2 total contenu dans 100 cm^3 de plasma oscille entre 55 et 65 cm^3 . Lorsque les chiffres s'élèvent au-dessus de 65, on dit qu'il y a alcalose, au-dessous de 55 : acidose. Nos chiffres correspondent au « CO_2 combining power » des Américains, sans retrancher la valeur du CO_2 dissous.

C'est l'étude des variations du CO_2 total plasmatique ou capacité totale en CO_2 que nous allons maintenant exposer.

Les premiers travaux sur la question sont dus à Southworth. En février 1937, il remarqua, chez deux de ses malades soumis au traitement par la sulfanilamide, des signes cliniques d'acidose. Les doses de produit qu'il employait étaient fortes. Dans le premier cas, il avait donné 6 grammes par jour du médicament; dans le deuxième, 4 grammes par jour. Dès le troisième jour, la première malade présentait une dyspnée particulière, et le CO_2 total (CO_2 combining power) mesuré à ce moment était de 36,2 volumes. On cessa le traitement et, huit jours après, le CO_2 total était remonté à 54,1 volumes. Deux mois après, guérie, la malade voulut bien se prêter à une contre-épreuve et absorba en soixante heures une dose de 6 g. 9. Son CO_2 total tomba alors de 59,8 à 37,2, mais sans signe clinique d'acidose. Le deuxième

malade, après six jours de traitement par la sulfanilamide à la dose moyenne de 4 grammes par jour, présenta un rythme de Kussmaül et un CO_2 total à 31,5. Il tomba plus tard à 27,7, et le malade mourut des complications d'une opération sur le cerveau.

Alerté par ces faits, Southworth fit alors une expérimentation sur 15 malades couchés avec une dose moyenne de sulfanilamide de 0,04 à 0,12 g. par kilo. Chaque fois, il observa une baisse du CO_2 total, oscillant entre 1,9 et 27,3 volumes, mais sans jamais aucun signe d'acidose.

D'autre part, Marshall constata chez le chien une diminution du pH et du CO_2 plasmatique, parallèlement à une augmentation du pH urinaire par l'administration d'une seule dose de 2 grammes de sulfanilamide.

Les recherches de Southworth portaient sur des malades couchés, et il employait de fortes doses de sulfanilamide. D'autre part, les malades sur lesquels il pratiquait ses expérimentations étaient souvent des malades graves (endocardites, pneumonies, scarlatines, érysipèles), et l'on peut penser à une acidose d'autre origine (fièvre, jeûne).

Dès le mois de mars 1938, nous communiquions, avec MM. Guérin et Servantie, à la Conférence de la chimiothérapie de la blennorrhagie à Paris, les résultats obtenus jusqu'alors au dispensaire. Nous signalions à ce moment que la capacité totale en CO_2 de nos malades traités par la sulfanilamide était parfois abaissée. Il s'agissait de traitement ambulatoire de la blennorrhagie, et les malades poursuivaient leur travail — les doses employées étaient réduites : 3 grammes par jour. Depuis, nous avons continué cette étude et avons confirmé ces premiers résultats par de nouvelles mesures du CO_2 total. Notre opinion n'en a été que renforcée, du moins en ce qui concerne le 1162 F. Notre expérimentation avec le 1399 F a été trop sommaire, et des 8 malades ainsi traités, deux seulement ont pu être examinés au point de vue de leur réserve alcaline. Chez eux, nous n'avons pas constaté de modifications du CO_2 total.

N° D'OBSER- VATION	DATES	DOSES en grammes	CO ₂ TOTAL	pH URINAIRE	OBSERVATIONS
1.....	28-12		62	5,0	Demi-repos.
	30-12	7	58	5,3	
	3-1	18	58	5,4	Pas de fatigue.
	11-1	—	64,3	5,2	
2.....	30-12	6	62	—	Répos au lit.
	3-1	22	54,1	—	
3.....	11-1	—	56,4	5,0	Travail.
	13-1	7	48,02	7,2	Asthénie très mar-
	15-1	—	45,8	7,4	quée.
4.....	11-1	—	64,3	5,0	Travail.
	13-1	4,50	53,9	7,1	Très fatigué.
	15-1	10	49,7	7,4	
5.....	15-3	—	61	5,4	Travail.
	22-3	20	53,2	7	
	29-3	30	45,4	7,3	Fatigué.
7.....	10-5	—	68,1	7	Travail.
	13-5	7	57,3	7,2	Légère fatigue.
8.....	10-5	—	66	—	Demi-repos.
	13-5	7	55	—	Pas de fatigue.
	17-5	19	67	—	
9.....	10-5	—	76	7,2	Travail.
	17-5	21	58,3	7,4	Asthénie.
10.....	17-5	—	66	5,4	Travail.
	19-5	7	63	7,2	Légère fatigue.
	24-5	21	59,3	7,4	
12.....	2-2	—	66	—	Travail.
	5-2	7	58	—	Céphalée.
				—	Asthénie.
13.....	22-3	—	60	5,5	
	25-3	7,50	55	6,5	Tachycardie.
	29-3	14	49	7,2	Asthénie.
15.....	28-12	—	62,2	—	Travail.
	30-12	7,50	56	—	
	3-1	19,50	50	—	Asthénie.
	11-1	—	63,5	6,8	
36.....	4-1	—	63	5,2	
	11-1	10	48,51	7,2	Fatigué (ostéosarcome).
37.. ...	15-2	—	63	5,3	Travail.
	22-2	10	62	5,2	Légère fatigue.
	1-3	20	57	6,2	
38.....	29-3	—	65	5,2	Sans travail.
	4-4	6,50	57	6,6	Pas de fatigue.
	5-4	20	57	7	
41.....	29-3	—	58	—	Travail léger.
	1-4	7	54	—	Pas de fatigue.
43.....	1-2	—	62	5,2	
	4-2	6,50	55	7,2	Pas de fatigue.
	15-2	20	63	5,2	
44.....	2-2	—	71,2	5,2	Travail.
	8-2	17,50	48,2	6,8	Fatigué.
49.....	18-1	—	65	5,2	Travail léger.
	2-2	18	55,6	6,8	Pas de fatigue.
	4-2	—	62	5,2	
4.....	7-6	—	57,4	6,5	Pas de fatigue ni
(1399 F)	10-6	9	57	7,4	cyanose.
8.....	22-3	—	59	5,2	Pas de fatigue ni
(1399 F)	25-3	6,50	61	6,6	cyanose.
	29-3	21	58	5,6	
	5-4	30	63	6,5	
	9-4	34,50	56	5,2	
	12-4	36	—	7,4	

Le sang de 20 malades traités par le 1162 F a été examiné, et nous avons pratiqué ainsi le dosage du CO_2 total plasmatique.

Nos résultats sont consignés en un tableau où nous faisons figurer les dates, les doses du produit, la valeur du CO_2 total et le pH urinaire. Une courte observation pour chacun des malades indique certaines conditions sur lesquelles nous insistons : le sujet était-il au travail ? a-t-il été fatigué ? Les numéros de la première colonne sont ceux des observations que l'on trouvera dans la partie clinique.

Sur nos 20 malades traités par le 1162 F, un seul a été mis au repos complet au lit. Chez lui, des doses de 4 grammes par jour de sulfanilamide n'ont amené aucun trouble ni la moindre sensation de fatigue. Il n'a présenté un abaissement de son CO_2 total que de 7,9 volumes.

4 malades étaient sans travail. Nous leur avons conseillé de s'étendre le plus possible et d'éviter toute fatigue musculaire (obs. 1, 8, 38, 44). Chez eux, le CO_2 total mesuré avant et après l'administration des doses habituelles de sulfanilamide : 3 grammes par jour, a été trouvé sensiblement normal, et ses abaissements n'ont été respectivement que de 4, 11,8 et 4 volumes.

Des 15 autres malades, 2 étaient porteurs d'affection organique grave : une cardiopathie ancienne et un ostéosarcome (obs. 13, 36). Ces deux malades travaillaient, et chez eux la baisse du CO_2 a été de 11 et de 15 volumes. Ils furent très fatigués, et le premier présenta des crises de tachycardie qui lui firent réduire la dose journalière de 3 grammes à 2 grammes.

Les 13 autres malades ont poursuivi leur travail habituel : travail de force le plus souvent : charpentier, maçon, terrassier, etc. Beaucoup de ces malades ont été fatigués par la prise journalière de 3 grammes de sulfanilamide, alors qu'ils continuaient à exercer normalement leur profession. Chez eux, le CO_2 plasmatique, mesuré avant de les mettre au traitement, était toujours normal. Après deux ou trois

jours de traitement, le malade se disait déjà fatigué, et la réserve alcaline mesurée à ce moment montrait souvent une baisse appréciable du CO_2 total. Si l'on poursuivait le traitement, il s'abaissait encore, parallèlement à l'augmentation de la fatigue. Nous avons ainsi obtenu pour des asthénies marquées des abaissements de 15 volumes (obs. 4), 16 (obs. 5), 18 (obs. 9), 12 (obs. 15), 23 (obs. 44), etc. Cet abaissement a toujours coïncidé avec la prise de sulfanilamide. La capacité totale en CO_2 revenait rapidement à la normale dès l'arrêt du traitement.

M. le Docteur Servantie a pratiqué la mesure du CO_2 total chez des blennorrhagiques couchés dans le service de M. le Professeur Petges et en traitement par la sulfanilamide. Il n'a jamais constaté de modifications du CO_2 total. (Résultats publiés par MM. Petges, Deprecq et Ringenbach à la Conférence de la chimiothérapie à Paris en mars 1938.)

Ainsi, quand un malade travaille et qu'il est soumis au traitement par la sulfanilamide, on observe presque toujours une chute de son CO_2 total de l'ordre de 10 à 20 volumes.

Il se produit donc dans l'organisme, sous l'influence combinée du travail et de la sulfanilamide, une tendance très nette vers l'acidose, avec apparition d'asthénie.

Nous rappelons ici les équations du phénomène que nous avons proposées dans notre chapitre des « Résultats thérapeutiques ».

Sujet normal + gonocoque = Compensation.

Sujet normal + gonocoque + Sulfanilamide = Compensation.

Sujet normal + gonocoque + sulfanilamide + travail = décompensation.

Rapprochons ces équations de nos constatations biologiques :

Sujet normal + gonocoque = R. A. normale.

Sujet normal + gonocoque + sulfanilamide = R. A. normale.

Sujet normal + gonocoque + sulfanilamide + travail = abaissement de la
R. A.

Dans le travail de Southworth, chez ses patients couchés et gravement atteints, il n'était pas possible de rapporter l'aci-

dose seulement au produit thérapeutique employé. Des symptômes pathologiques individuels, comme la fièvre, peuvent à eux seuls produire l'abaissement de la capacité totale en CO_2 .

Dans nos observations, au contraire, nous mettons en évidence cet abaissement de la capacité totale en CO_2 en fonction simplement de l'adjonction du travail et la présence simultanée d'une asthénie marquée.

CONCLUSIONS

A. — *Au point de vue clinique.*

Voici les conclusions que nous pouvons formuler à la suite de notre étude du traitement ambulatoire de la blennorragie par le 1162 F et le 1399 F :

1° Les doses employées ne doivent pas dépasser 3 grammes par jour, en doses fractionnées. Même à ces doses, nous avons pu constater des incidents fréquents, des accidents rares.

2° Les produits essayés, employés à l'exclusion de tout autre traitement :

a) Dans les blennorragies aiguës, ne nous ont pas donné de résultats intéressants, les échecs l'emportant de beaucoup sur les succès;

b) Dans les blennorragies chroniques, ils améliorent toujours beaucoup l'état des malades, mais ne donnent la guérison que d'une façon très inconstante;

c) Comme traitement abortif, ils ne paraissent donner aucun résultat.

3° Associés à traitement local :

a) Dans les blennorragies aiguës, les sulfamides associés dès le début aux grands lavages donnent une légère réduction du temps de traitement.

Ils donnent de très bons résultats associés aux grands lavages après quinze jours de traitement par ces derniers. Le temps de traitement est alors réduit (3 à 4 semaines en tout);

b) Dans les blennorragies chroniques : les résultats paraissent

sent excellents, mais il ne faut pas perdre de vue les périodes de latence spontanées des blennorragies chroniques.

4° Les produits sulfamidés ne mettent pas à l'abri des complications.

5° Les corps sulfamidés sont dangereux, au point de vue social, dans la blennorragie aiguë par l'apparence de guérison momentanée qu'ils donnent aux malades.

B. — *Au point de vue biologique.*

1° La cyanose : Après avoir montré qu'il ne pouvait s'agir d'une cyanose anoxique, que la cyanose par pigments anormaux était trop rarement mise en évidence pour être d'une application générale, nous avons mis en relief les faits qui permettent de classer souvent cette cyanose comme une teinte cyanotique attribuable sans doute à une maladie de lumière.

Les accidents constatés relèveraient d'un photodynamisme où l'agent photocatalyseur peut être soit exogène, soit endogène.

2° La capacité totale en CO_2 : Dans le travail de Southworth, chez des patients couchés et gravement atteints, il n'était pas possible de rapporter l'acidose seulement aux produits thérapeutiques employés. Des symptômes pathologiques individuels comme la fièvre peuvent, à eux seuls, produire l'abaissement de la capacité totale en CO_2 . Dans nos observations, au contraire, nous mettons en évidence cet abaissement de la capacité totale en CO_2 en fonction simplement de l'adjonction du travail au traitement par la sulfanilamide et la présence simultanée d'une asthénie marquée.

C. — *Conclusions.*

La chimiothérapie actuelle a sûrement réalisé un grand progrès dans le traitement de la blennorragie. Mais, de notre

expérience, nous concluons que nous n'avons pas encore des produits thérapeutiques d'efficacité totale et d'application inoffensive. Cette chimiothérapie exige donc une surveillance médicale et biologique attentive, ainsi qu'une réglementation sévère de la vente de ces produits.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir **heureusement** de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

J. DUVERGEY.

VU : *Le Doyen,*

PIERRE MAURIAC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 16 juillet 1938.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

Annales médico-chirurgicales, t. III, n° 3, mars 1938 (Bibliographie complète à cette date).

ARCHER et DISCOMBE. — *Lancet*, 232, 1937, p. 432.

BROOKS. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 32, 4, p. 63, oct. 1934.

CAMBASSEDES. — Chimiothérapie de la blennorrhagie. Thèse Marseille, 1938.

DAUTREBANDE. — Les échanges respiratoires. Presses universitaires de France, 1931.

DUFFOUR. — L'oxygénothérapie. Thèse Bordeaux, 1933.

FABRE et BAZILLE. — *J. P. C.*, 1933, 18, 463.

GLEY. — *Bull. Acad. Méd.*, nov. 1937, t. 118, n° 33, p. 377.

GUÉRIN, SERVANTIE, DESTOMBES. — *Proph. antivén.*, mars 1938, p. 82.

JAUSION et PAGES. — Maladies de lumière et leur traitement. Masson, Paris, 1933.

KING et LESLIE. — *J. A. M. A.*, 110, p. 2069, 18 juin 1938.

LARUELLE. — Physio-pathologie de l'asthénie. *Schw. Med. Woch.*, 7 mai 1938.

LUNGSGAARD et van SLYKE. — *Médecine*, 1932.

MARSHALL et WALZL. — *Bull. of Johns Hopk. Hospital*, août 1937, n° 61, p. 140.

MARTIN et DELAUNAY. — *Journ. méd. fr.*, t. 27, n° 3, mai 1938, p. 164. *Ann. méd. ch.*, t. 3, n° 3, mars 1938.

MEYER-BETZ. — *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1913, 112, 476.

MULL et SCHMIDT. — *J. A. M. A.*, 110, p. 439, 3 févr. 1938.

OTTENBERG et FOX. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, mai 1938, vol. 48, p. 479.

PALAZZOLI et BOVET. — *P. M.*, n° 6, 1938, p. 99.

PETGES, DEPRECOQ, RINGENBACH. — *Proph. antiv.*, mars 1938, p. 87.

POSNER, GUTHRIE, MATTICE. — *J. Labor. Clin. Méd.*, 23, 804, mai 1938.

RIMINGTON et HEMMINGS. — *Lancet*, t. I, p. 763, 2 avril 1938.

SOUTHWORTH. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, fév. 1937, vol. 36, 4, p. 58.

BORDEAUX

IMPRIMERIES DELMAS

6, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 6. — 20759.
